Získaná hemofília A: kazuistika

Štefan Sotak¹, Miriam Mitníková²

¹I. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika

²Oddelenie laboratórnej medicíny LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika

Súhrn

Kazuistika opisuje prípad 74-ročného muža so získanou hemofíliou A, ktorej príčina sa neodhalila, potvrdenou hemokoagulačnými vyšetreniami, s klinickou manifestáciou zahŕňajúcou protrahovanú makroskopickú hematúriu, spontánne vznikajúce intramuskulárne a kožné krvácania. Liečba zahŕňala konzervatívnu terapiu – aplikáciu hemostyptík, transfúzie červených krviniek, podanie rekombinantného ľudského faktora VII (rFVII) a imunosupresiu. Pacient napokon zomrel na nozokomiálnu nákazu multirezistentným pľúcnyim patogénom.

Kľúčové slová: krvácanie – získaná hemofília A

Acquired hemophilia A: case report

Summary

Case report of a 74-year-old male with acquired hemophilia A, whose etiology was not found, confirmed by hemocoagulation examinations, with clinical manifestation of protracted macroscopic hematuria, spontaneous skin and intramuscular bleedings. Treatment comprised conservative therapy administration of hemostyptics, red blood cells transfusions application of recombinant human factor VII (rFVII) and immunosuppression. Finally, patient died due to nosocomial infection caused by multidrug-resistant pulmonary pathogen.

Key words: acquired hemophilia A – bleeding

Úvod

Získaná hemofília A je vzácnym krvácačným ochorením zapríčineným prítomnosťou špecifických autoprotílátok proti faktoru VIII (FVIII), schopným, h inhibovať jeho koagulačnú funkciu [1]. Autoprotílátky oligoklonálneho alebo polyklonálneho pôvodu patria prevažne do triedy IgG (najčastejšie IgG4), zriedkavo IgM alebo IgA [2] a inhibujú koagulačnú funkciu FVIII viacerými mechanizmami – blokováním interakcie FVIII s fosfolipidmi plazmatickej membrány, blokováním interakcie FVIII s faktorom IX (FIX) a faktorom X (FX), zvýšeným odstraňovaním FVIII z plazmy, blokováním trombínom sprostredkovanej inaktivácie FVIII [3]. Presná prevalencia a incidencia ochorenia nie je vzhľadom na zriedkavosť výskytu a malý počet populačných štúdií známa, incidenciu jednotliví autori odhadujú na 0,1–4 prípady na 1 milión obyvateľov [3–6]. Ochorenie postihuje predovšetkým starších ľudí, priemerný vek pacientov pri prvej manifestácii ochorenia je viac ako 60 rokov, môže sa však vyskytnúť aj v mladších vekových kategóriách, v ktorých býva diagnostikované najmä u žien v gravidite [1,5]. Postihuje rovnako často mužov aj ženy s výnimkou mladých dospelých, u ktorých je popisovaný častejší výskyt u žien, čo sa vysvetľuje súvislosťou medzi ochorením a graviditou [1,4]. Okrem gravidity sa zistila asociácia získanej hemo-

fílie A s autoimunitnými ochoreniami (najčastejšie so systémovým lupus erythematosus a reumatoidnou artritídou), s nádorovými ochoreniami (myeloproliferatívny syndróm, solídne tumory), užívaním liekov (predovšetkým penicilínové antibiotiká) a kožnými chorobami. Asi u polovice pacientov sa však nepreukáže žiadne ochorenie vedúce k tvorbe protílátok [4].

Klinická manifestácia zahŕňa náhle, spontánne, alebo v súvislosti s úrazom a operáciou vznikajúce, často život ohrozujúce krvácanie. Najčastejšie ide o profúzne kožné krvácanie, krvácanie do gastrointestinálneho a urogenitálneho traktu, popôrodné krvácanie, retroperitoneálne krvácanie a intramuskulárne krvácanie. Krvácanie do kĺbov, typické pre vrodennú hemofíliu A, sa vyskytuje zriedkavo [1]. Krvácanie je zvyčajne veľmi intenzívne a bývalo fatálne u 8–22 % pacientov, po zavedení nových prístupov v liečbe sa toto číslo znížilo na 2,9–9,1 % [4,5,7–11].

Nakoľko je FVIII súčasťou vnútornej koagulačnej kaskády, pri laboratórnom vyšetrení hemokoagulácie u takéhoto pacienta sa zvyčajne zisťuje normálny protrombínový čas (PT), normálny trombínový čas (TT) a predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT), ktoré sa neupravuje ani pri zmiešaní a následnej inkubácii vyšetrovanej vzorky s normálnou plazmou (tzv. zmiešavacie testy, mixing tests). Čas krvácania býva zvy-

čajne normálny, v menšom počte prípadov predĺžený. V krvnom obraze sa zvyčajne zisťuje normálny počet leukocytov a trombocytov a znížený počet erytrocytov ako dôsledok krvných strát. Pri vyšetrení koagulačnej aktivity jednotlivých faktorov vnútornej cesty (VIII, IX, XI, XII) sa preukáže znížená koagulačná aktivita FVIII (FVIII:C). (Pri silnom špecifickom inhibítore sa ale môže preukázať aj súčasný deficit ďalších faktorov vnútornej cesty.) Diferenciálne diagnosticky je potrebné vylúčiť zriedkavú prítomnosť inhibítora iných koagulačných faktorov vnútornej cesty (znížená koagulačná aktivita faktora, proti ktorému je namierený inhibítor), prítomnosť heparínu vo vyšetrovanej vzorke (predĺžený TT) pri liečbe heparínom (ale môže dôjsť aj k náhodnej kontaminácii vzorky heparínom), sepsu (pri nej dochádza ku konzumpcii koagulačných faktorov) a antifosfolipidový syndróm (prítomnosť antikardiolipínových protilátok – ACLA, lupus antikoagulans – LA a β_2 -glykoproteínu). Diagnóza získanej hemofílie sa po vylúčení týchto stavov definitívne potvrdí stanovením titra inhibítora vyjadrenom v Bethesda jednotkách (Bethesda Units – BU) [12].

Liečba je zameraná na 4 hlavné ciele – zastavenie krvácania, elimináciu získaného inhibítora FVIII, ochranu pacienta pred invazívnymi výkonmi a liečba príčiny získanej hemofílie. Zastavenie krvácania je možné dosiahnuť aplikáciou antifibrinolytík, tkanivových lepidiel (na Slovensku sa stále používajú skôr v experimentálnej rovine) [13], z ľudskej alebo prasacej plazmy pripravených alebo rekombinantných (z obličkových buniek mláďat škreč-

kov alebo ovariálnych buniek čínskych škrečkov obsahujúcich gén humánneho FVIII) koncentrátov FVIII (α -oktokog, turooktokog a alebo muroktoog α), napr. na Slovensku prípravky Advate, Kogenate, NovoEight či ReFacto, koncentrátov aktivovaného protrombínového komplexu (aPCC), napr. na Slovensku prípravok FEIBA NF alebo rFVII (eptakog α), na Slovensku prípravok NovoSeven, v zahraničí AryoSeven, Novo Nordisk A/S či Bagsvaerd, Denmark [14], prípadne plazmaferézou a imunoabsorpciou na proteín A s okamžitou následnou aplikáciou koncentrátov FVIII. V literatúre je popisované aj použitie desmopresínu pri nie príliš masívnych krvácaniach pri nízkych titroch inhibítora, avšak na Slovensku nie je táto liečba v súlade s odporúčaniami SPC. Výber spôsobu liečby závisí od závažnosti krvácania a titra inhibítora. Pri nízkom titre inhibítora (menej ako 5 BU) a malom krvácaní je možné najprv skúsiť podávanie desmopresínu, antifibrinolytík a koncentrátov FVIII, pri titre inhibítora > 5 BU a silnom krvácaní je potrebné začať liečbu podávaním aPCC alebo rFVII v dávke 90–120 μ g/kg hmotnosti bolusovo i. v. v intervale 2–3 hod do dosiahnutia účinnej hemostázy. Táto liečba sa má podávať aj v prípade zlyhania desmopresínu a koncentrátov FVIII [15]. Rýchla, ale iba prechodná eliminácia inhibítora sa dá dosiahnuť plazmaferézou, imunoabsorpciou a intravenóznou aplikáciou imunoglobulínov, na trvalú elimináciu je potrebná imunosupresívna liečba – liekmi prvej voľby sú glukokortikoidy podávané samotné (pri titri inhibítora < 5 BU) alebo v kombinácii s cyklofosfamidom

Schéma. Algoritmus liečby získanej hemofílie A. Upravené podľa [3,15–17]

(pri titri inhibítora > 5 BU), ktoré sú efektívne približne u dvoch tretín pacientov [1,3,15]. V prípade ich zlyhania je možné podávať iné imunosupresíva: azatioprín, cyklosporín, vinkristín a anti-CD-20-monoklonálnu protilátku (rituximab) (schéma) [15–17]. Popri uvedených postupoch je dôležitá liečba základného ochorenia (malignity, autoimunitné ochorenia), ktorá sama osebe môže viesť k úprave titru inhibítora [18].

Popis prípadu

74-ročný pacient s anamnézou arteriovej hypertenzie, bez doteraz dokumentovaného hematologického ochorenia v osobnej a rodinnej anamnéze v bol dňa 31. 8. 2017 prijatý na I. internú kliniku LF UPJŠ a UN L. Pasteura v Košiciach na odporúčanie ambulantného všeobecného lekára pre laboratórne zachytenú anémiu ťažkého stupňa neznámej etiológie. Pri prijatí bol pacient pri vedomí, kardiálne kompenzovaný, mierne hypotenzný, tachykardický, afebrilný s bledým koloritom kože, anamnesticky udával asi 2 týždne trvajúcu makroskopickú hematúriu. V laboratórnom obraze bola prítomná normocytová anémia ťažkého stupňa (5,4 g/dl), výrazné predĺžené aPTT (103,8 s), hyperazotémia (S-kreatinín: 224,3 μmol/l, S-urea: 12,48 mmol/l) a vysoká zápalová aktivita (CRP: 127,15 mg/l). Úvodne boli podané 3 transfúzie krvi, infúzna rehydratačná liečba, hemostyptiká, vynechané anti-hypertenzíva. Napriek tomu pretrvávala makroskopická hematúria, aj po iniciálnej hemosubstitúcii ťažká anémia a objavil sa a rýchlo zvýraznil opuch pravého stehna. Pre renálnu dysfunkciu bola doplnená ultrasonografia (USG) brucha s nálezom nefropatie vpravo s ľahko difúzne zväčšenou pravou obličkou, ektatickými kalichmi odvodného systému a izoechogénneho útvaru v malej panve. Následne doplnené CT abdomenu, ktoré zobrazilo rozsiahly hematóm v panvičke a kalichoch s koagu-

Tab. 1. Vyšetrené koagulačné faktory

koagulačné faktory	hodnota	norma
FII (%)	93,9	70–120
FV (%)	108,3	70–140
FVII (%)	86,7	70–120
FVIII (%)	5,2*	70–150
FVIII inhib. (BU)	35,84*	
FIX (%)	91,6	70–120
FX (%)	55,3	70–120
FXI (%)	51,3*	70–120
FXII (%)	27,2*	70–150
FXIII (%)	35,5*	70–140
vWF:Ag (%)	199,2*	50–60
vWF Ricof (%)	143	50–150

vWF:Ag – antigén von Willebrandovho faktora **vWF Ricof** – ristocetín kofaktorová aktivita von Willebrandovho faktora

*patologická hodnota

lami, dilatáciou a hemoragickým obsahom v lúmene proximálnej časti močového vpravo. Súčasne vyšetrenie zachytilo v proximálnej polovici pravého stehna výrazné patologické zmeny v svalových štruktúrach m. pectineus, m. obturatorius externus a v celom vyšetrenom rozsahu svalovej skupiny adduktorov, ktoré imponovali ako rozsiahly hematóm v subakútnom štádiu s expanzívnym chovaním. Hladina protilátok LA ani ACLA sa nevyšetrovala. V rozšírenom hemokoagulačnom vyšetrení sme zachytili výrazne nízku aktivitu FVIII ako aj faktorov X, XI, XII s vysokou hladinou inhibítora faktora VIII (FVIII inhib) (tab. 1). Stav bol teda hodnotený ako získaná hemofília A s FVIII inhib nejasného biologického pôvodu s akútnou posthemoragickou anémiou a akútnym obličkovým poškodením z postrenálnych príčin pri obštrukcii pravého močového. Pacient bol klinicky a aj podľa zobrazovacích a laboratórnych vyšetrení bez zjavného autoimunitného (tab. 2) alebo nádorového ochorenia (tab. 3). Akékoľvek invazívne výkony za účelom objasnenia pôvodu inhibítora, v zmysle kompletného vyšetrenia kostnej drene, boli kontraindikované pre možnosť život ohrozujúceho krvácania. Imunofenotypové vyšetrenie periférnej krvi nepreukázalo primárne onkohematologické ochorenie. Podala sa „swith terapia“ hypokoagulačného stavu – rFVII vo vysokých dávkach s parciálnou stabilizáciou stavu, miernou regresiou hydronefrózy, zmiernením hematúrie. Za účelom zníženia hladiny FVIII inhib sa aplikovala kombinovaná imunosupresívna liečba (pred-

Tab. 2. Vyšetrené autoprottilátky

autoprottilátka	výsledok
ANA	negatívny
ENA	negatívny.
anti-dsDNA antibody	negatívny.
ANCA	negatívny.

ANA – antinuclear antibody (protijadrová protilátka), **ANCA** – anti-neutrophil cytoplasmic antibody (cytoplazmatická protilátka proti neutrofilom) **anti-dsDNA antibody** – orgánovo nespecifická autoprottilátka proti dvojšpirálovej DNA **ENA** – extractable antibody (extrahovateľná protilátka)

Tab. 3. Vyšetrené onkomarkery

onkomarker	výsledok
NSE	negatívny
CYFRA 21–1	negatívny
CA 19–9	negatívny
CEA	negatívny
PSA	negatívny
CA 125	negatívny

CEA – carcinoembryonic antigen (karcinoembryonálny antigén) **CYFRA 21–1** – cytokeratín fragment 21–1 (cytokeratínový fragment 21–1) **NSE** – neuron-specific enolase (neurón špecifická enoláza) **PSA** – prostate-specific antigen (prostatický špecifický antigén)

nizolón + cyklofosamid) a na odporúčanie hematológa aj imunoglobulíny. Následne sa však objavil rozsiahlejší hematóm pravého ramena, bez znakov kompartment syndrómu, čo ďalej zhoršovalo anémiu. Pacient bol aj vzhľadom na eleváciu zápalových parametrov prekrytý trojkombináciou širokospektrálnych antibiotík (piperacilín/tazobaktám, tigecyklín, metronidazol) a animykotikom (flukonazol). Celkovo mu bolo počas hospitalizácie na I. internej klinike podaných 10 krvných náhrad (erymasy), no bez výraznejšieho efektu. Následne bol dňa 11. 9. 2017 pacient preložený na Klinikum hematológie a onkohematológie LF UPJŠ a UN L. Pasteura v Košiciach. Tam došlo k progresii laboratórnej zápalovej aktivity (CRP 156,27 mg/l), pre febrilitu do 39 °C zmenená ATB liečba podľa citlivosti (nález multirezistentného kmeňa *Klebsiella* sp. v horných dýchacích cestách) za amikacín, neskôr meropenem, avšak len s krátkotrvajúcim dobrým efektom. Pre progresiu dýchacích ťažkostí a pre pozitívny fyzikálny nález na pľúcach v zmysle bronchopneumónie realizované HRCT vyšetrenie pľúc s nálezom bronchovazívnej mykotickej infekcie. Podľa odporúčaní pre invazívnu pľúcnu mykotickú infekciu typu invazívnej aspergilózy bol do liečby daný vorikonazol s miernym celkovým zlepšením. Pre opätovný výraznejší vzostup zápalových markerov (CRP 257,03 mg/l, PCT 2,58 µg/l), pretrvávanie febrilit a novozáhyt multirezistentného kmeňa *Acinetobacter cloacae* z horných dýchacích ciest bol do terapie prikombinovaný ešte kolistín. Napriek tomu sa respiračný status pacienta nezlepšil a pridružila sa ďalšia komplikácia: dekubity v sakrálnej oblasti. Počas pobytu na Klinike hematológie a onkohematológie dostal pacient ďalších 7 erymás, opäť len s parciálnou úpravou krvného obrazu. Dňa 14. 10. 2017 v skorých ranných hodinách pacient exitoval. Pitva nezistila príčinu hemofílie.

Diskusia

V recentnej literatúre je možné dohľadať veľké množstvo kazuistík popisujúcich toto ochorenie [18–20]. Klinický obraz je väčšinou zhodný s naším, t. j. pacient je hospitalizovaný pre spontánne nevysvetliteľné krvácania bez anamnézy hematologického ochorenia. V koagulograme sa zisťuje predĺžené aPTT pri neprítomnosti cirhózy pečene, neužívaní warfarínu, či iných antikoagulantov. Po vylúčení diagnózy antifosfolipidového syndrómu negativitou LA, čo v našom diagnostickom procese neprebehlo, sa u pacientov vyšetroval prípadný nedostatok niektorého z koagulačných faktorov. U niektorých prípadov sa zistil výlučne nedostatok FVIII [18,19], u iných bol zachytený aj nedostatok iných faktorov [20], ako je tomu i u nás (tab. 1). Nejedná sa ale o kombinovaný defekt faktorov. Niekedy totiž môže FVIII inhib., obzvlášť pri vysokom titre, nešpecificky interferovať so stanovovaním ďalších koagulačných faktorov vnútornej cesty, čo môže viesť k falošne zníženej aktivite faktorov IX, XI a XII. Závisí od metodiky, ktorá bola v laboratóriu použitá. V týchto prípadoch sa krvná vzorka riedi tlmivým roztokom, ktorý redukuje

túto interferenciu, čo vedie k normalizácii aktivity faktorov okrem FVIII, ktorého aktivita pretrváva naďalej nízka [20]. V našom laboratóriu boli tieto koagulačné parametre stanovované tzv. koagulačnou metódou, pri ktorej môže dochádzať k vyššie spomenutej interferencii. Ďalšou možnosťou zníženej hladiny niektorých zrážacích faktorov je užívanie nových antikoagulantov, čo ale nie je náš prípad.

Záver

Ide o klasický prípad získanej hemofílie A, ktorej príčina sa v tomto prípade nezistila (pravdepodobne sa nejednalo o autoimunitné ani malígne ochorenie). U staršieho pacienta bez dokumentovaného hypokoagulačného stavu s posthemoragickou anémiou a pretrvávaním krvácania by sa malo myslieť na získané hematologické ochorenie, preto je vhodné realizovať rozšírený skríning koagulačných parametrov, vrátane FVIII a FVIII inhib. V prípade potvrdenia získanej hemofílie A je treba stanoviť a priebežne monitorovať aktivitu ochorenia (stúpanie FVIII a klesanie FVIII inhib.). Pacient v nami popisovanej kazuistike napokon neexitoval na vykrvácanie pri samotnom ochorení, ale na nozokomiálnu nákazu dvoma multirezistentnými kmeňmi napriek opakovanej zmene antibiotík. Práve preto nebolo možné jednoznačne určiť, či uňho imunosupresívna liečba hemofílie A mala alebo nemala dostatočný efekt.

Literatúra

1. Theodossiades G, Kontopoulou-Griva I. Acquired haemophilia A. *Haema* 2002; 5: 282–290.
2. Franchini M, Castaman G, Coppola A et al. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus* 2015; 13(3): 498–513. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2450/2015.0141-15>>.
3. Bainton R, Makris M. The diagnosis and management of acquired hemophilia. *CME Bulletin Haematology* 2000; 3(1): 3–5.
4. Baudo F, De Cataldo F. Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome. *Haematologica* 2004; 89(1): 96–100.
5. Collins P, Macartney N, Davies R et al. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J of Haemathol* 2004; 124(1): 86–90.
6. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol* 2010; 148(2): 183–194. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07915.x>>.
7. Bona D, Schiavoni M, Castaman G et al. Acquired hemophilia: experience of two Italian centres with 27 new cases. *Haemophilia* 1997; 3(3): 183–188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.1997.00102.x>>.
8. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctor' Organisation. *Blood* 2007; 109(5): 1870–1877. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-06-029850>>.
9. Knöbl P, Marco P, Baudo F et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10(4): 622–631. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x>>.
10. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V et al. Outcome of acquired hemophilia in France: the prospective SACHA. *Haemophilia* 2013; 19(4): 564–570. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/hae.12138>>.
11. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH

01/2010 study. Blood 2015; 125(7): 1091–1097. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-07-587089>>.

12. Mansouritorghabeh H. Clinical and Laboratory Approaches to Hemophilia A. Iran J Med Sci 2015; 40(3): 194–205.

13. Buliková A, Smejkal P, Zavřelová J et al. Získané inhibitory krevního srážení. Interní Med 2008; 10(7–8): 336–339.

14. Sániová B. Použitie rekombinantného faktora VIIa počas masívnych tehotenských krvácaní. Vask Med 2016; 8(3): 107–109.

15. Hay CR, Baglin TP, Collins PW et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). Br J Haemathol 2000; 111(1): 78–90.

16. Collins PW. Management of acquired haemophilia A – more questions than answers. Blood Coagul Fibrinolysis 2003; 14(Suppl 1): S23–S27.

17. Tengborn L, Ingerslev J, Mäkiperna A et al. Acquired haemophilia. Nordic guidelines for diagnosis and treatment, version 2006. Dostupné z DOI: <http://www.hematology.fi/sites/default/files/uploads/nordic_hemophilia_guidelines_final_20150623.pdf>.

18. Kubisz P, Staško J, Holly P. Získaná hemofília A. Inter Med 2005; 5(12): 702–706.

19. Karimi M, Abdolkarimi B, Majid N et al. Acquired Hemophilia: A Report of 4 Cases. Ann Hematol Oncol 2016; 3(1): 1074.

20. Kershaw G, Favaloro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. Pathology 2012; 44(4): 293–302. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/PAT.0b013e328353254d>>.

MUDr. Štefan Sotak, PhD., MBA

✉ stefan.sotak@unlp.sk

I. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika

www.fnlp.sk

Doručeno do redakce 20. 10. 2017

Přijato po recenzi 14. 12. 2017

Dovolujeme si Vás pozvat na

I. ČESKÝ HEMATOLOGICKÝ A TRANSFUZIOLOGICKÝ SJEZD

16. – 19. září 2018

Clarion Congress Hotel Praha
(Freyova 33, Praha 9–Vysočany)

POŘADATELÉ:

Více informací na www.hematology2018.cz