



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Kazuistyka/Case report

Nabyty inhibitor czynnika VIII w przebiegu raka prostaty u 71-letniego mężczyzny – opis przypadku

Acquired inhibitor of factor VIII associated with prostate cancer in patient aged 71 – case report

Katarzyna Kapelko-Słowik *

Katedra i Klinika Hematologii, Chorób Nowotworowych Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Kuliczkowski, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 08.01.2013

Zaakceptowano: 23.01.2013

Dostępne online: 15.03.2013

Słowa kluczowe:

- nabyta hemofilia
- rak prostaty
- inhibitor czynnika VIII

Keywords:

- Acquired hemophilia
- Prostate cancer
- Factor VIII inhibitor

ABSTRACT

Acquired hemophilia (AH) is a rare and serious disease mainly affecting elderly patients. It is caused by the production of autoantibodies directed against coagulation factors mainly factor VIII. Patients present spontaneous bleeding: subcutaneous, intramuscular and mucosal. Up to 50% cases of AH remain unexplained. Autoimmune disorders, neoplastic diseases, infections and drugs are predisposing factors. Therapy of bleeds included activated prothrombin complex concentrates and activated recombinant factor VII. In most patients with AH immunosuppressive therapy results in elimination of antibody and restoration of factor VIII activity.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Opis przypadku

Pacjent l. 71 został przyjęty do Kliniki Hematologii, Chorób Nowotworowych Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z krwinkami okolicy mięśni grzbietu, części lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa i przedramienia lewego. Nie podawał urazów tych okolic. Badania parametrów układu krzepnięcia wykazały następujące wartości: liczba

platek krwi 140 g/l (zakres 130–400 g/l), wskaźnik protrombinowy (PT) 90% (80–120%), stężenie fibrynogenu 0,69 g/l (0,2–0,45 g/l), przedłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) 82,1 s. (26–38 s.) z ujemnym testem korekcji *in vitro*. Wykluczono zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). Poziom czynnika VIII był obniżony do wartości 0,6% (zakres 50–150%). Badanie w kierunku inhibitora ujawniło obecność autoprzeciwciała przeciwko czynnikowi VIII o mianie 5,4 jednostek Bethesdy (BU).

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii, Chorób Nowotworowych Krwi i Transplantacji Szpiku UM, wyb. Pasteura 4, 50-367 Wrocław. Tel.: +717842576.

Adres email: katarzyna.kapelko-slowik@umed.wroc.pl.

Wykonano badania przesiewowe w kierunku chorób zapalnych, autoimmunologicznych oraz nowotworowych. Wykazano wysokie stężenie PSA (400 ng/ml). Badanie radiologiczne kośćca ujawniło zmiany przerzutowe w kościach długich i kościach miednicy. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono powiększony gruczoł krokowy. Rozpoznano nabytą hemofilię w przebiegu raka prostaty. Terapia obejmowała 3 etapy: 1 – zahamowanie ostrego krwawienia, 2 – eliminacja inhibitora, 3 – leczenie choroby podstawowej.

W pierwszym etapie zastosowano rekombinowany aktywny czynnik VII (rFVII, Novo-Seven) w dawce 270 µg/kg podawany przez 5 dni. Skuteczność terapii wyrażała się zahamowaniem krwawień. Leczenie przeciwnowotworowe było zalecone przez urologa, który zdyskwalifikował chorego z leczenia operacyjnego i zaordynował flutamidę i triptorelinę. Eradykacja inhibitora czynnika VIII była wprowadzona po włączeniu leczenia przeciwnowotworowego i obejmowała cyklofosfamid w dawce 2 mg/kg oraz prednizon 1 mg/kg. Uzyskano zatrzymanie krwawienia, ale pomimo 14-dniowej terapii eradykującej poziom czynnika VIII pozostawał niski (0,1%), a miano inhibitora narastało (14,7 BU). Ponownie pojawiło się krwawienie do tkanek miękkich, mięśni oraz śluzówkowe. W terapii zastosowano koncentrat aktywowanych czynników protrombiny (aPCC, FEIBA) w dawce 50 U/kg co 12 godzin przez 10 dni i kontynuowano leczenie eradykujące i przeciwnowotworowe. Efekt hemostatyczny leczenia był niewystarczający. Pacjent zaprzestał leczenia i opuścił Klinikę. Zmarł z objawami krwawienia do centralnego systemu nerwowego w 2 miesiące po opuszczeniu Kliniki.

Omówienie

Hemofilia nabyta jest rzadką jednostką chorobową spowodowaną występowaniem autoprzeciwciał, głównie przeciw VIII czynnikowi krzepnięcia. Dotyczy zwłaszcza osób starszych, mediana wieku wynosi 77 lata. Częstość występowania tej choroby jest szacowana na 1–4 chorych na milion mieszkańców na rok, ale znacznie wzrasta wraz z wiekiem i szacuje się na 14,7 chorych na milion na rok dla wieku 85 lat i więcej [1, 2]. Ponad 50% przypadków hemofilii nabytej (AH) ma charakter samoistny. Wtórna postać może wystąpić w przebiegu chorób autoimmunologicznych, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów i zespół Sjögrena, w chorobach nowotworowych, takich jak: rak płuca i rak prostaty, oraz w rozrostach hematologicznych (chłoniaki nieziarnicze, szpiczak plazmocytowy, przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne) [2–5]. Przyczyną może być również stosowanie niektórych leków (penicyliny, chlorpromazyna, prokainamid, chinina i chinidyna) [2]. U 65,5–90% chorych AH objawia się dużymi krwawieniami do tkanki podskórnej i domięśniowymi oraz krwawieniami śluzówkowymi, u pozostałych pacjentów występują krwawienia mniej nasilone związane z drobnymi urazami lub zabiegami inwazyjnymi [2, 3]. Strategia postępowania obejmuje szybką diagnostykę, leczenie i profilaktykę krwawień oraz eliminację inhibitora [1, 5]. Lekami z wyboru stosowanymi w hamowaniu krwawień są aPCC i rVIIa, których skuteczność potwierdziły liczne badania kliniczne [1, 6]. Tylko u części pacjentów z niskim mianem inhibitora skuteczne może okazać się

zastosowanie dużych dawek koncentratu ludzkiego czynnika VIII. U tych chorych wydaje się zasadne przetoczenie syntetycznego analogu wazopresyny (Minirin), a o skuteczności tego postępowania świadczy zwiększenie poziomu czynnika VIII do przynajmniej 30% normy [1, 3]. Eliminacja inhibitora obejmuje: plazmaferezę oraz zewnątrzustrojową absorpcję na kolumnach Therasorb. Efekt jest jedynie doraźny, krótkotrwały [7]. Najważniejszą metodą eliminacji inhibitora pozostaje leczenie immunosupresyjne, które należy zastosować jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania. Leki immunosupresyjne stosowane w eliminacji inhibitora u pacjentów z AH to: prednizon, cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna A, mykofenolan mofetilu, rytuksymab, winkrystyna oraz 2-CdA [1, 3, 4, 8–12]. Najczęściej stosuje się kombinację co najmniej 2 leków. U części pacjentów z AH leczenie to pozwala wyeliminować inhibitor i przywrócić/zwiększyć aktywność czynnika VIII [1, 3]. Powikłania w trakcie terapii immunosupresyjnej, takie jak mielosupresja oraz ciężkie infekcje, mogą stwarzać poważne zagrożenie, zwłaszcza u pacjentów starszych z towarzyszącymi schorzeniami przewlekłymi [12–15].

Postępowanie terapeutyczne w przebiegu AH u pacjentów, szczególnie w wieku podeszłym, może napotykać na liczne trudności ze względu na schorzenia towarzyszące, przewlekłe stosowanie leków i brak współpracy z chorym. Szybka diagnostyka, natychmiastowe wdrożenie leczenia i konsekwentny nadzór nad pacjentem może istotnie poprawić rokowanie w tej chorobie.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94(4):566–575.

- [2] Shetty S, Bhave M, Ghosh K. Acquired hemophilia A: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmunity Reviews* 2011;10(6): 311-316.
- [3] Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann HH, Oldenburg J. The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia—an update of a single-centre experience with 67 patients. *Haemophilia* 2010;16(102):95-101.
- [4] Graveleau J, Trossaërt M, Leux C, Masseur A, Ternisien C, Néel A, Fouassier M, Agard C, Sigaud M, Hamidou M. Acquired hemophilia A. A monocentric retrospective study of 39 patients. *Rev Med Interne* 2013;34(1):4-11.
- [5] Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Andrzej Mital A, Jacek Musiał J, et al. Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A. *Med Prakt* 2011;10: 42-51.
- [6] Von Depka M. NovoSev: mode of action and use in acquired, haemophilia. *Intensive Care Med* 2002;28: 222-227.
- [7] Freedman J, Garvey MB. Immunoabsorption of factor VIII inhibitors. *Curr Opin Hematol* 2004;11:327-333.
- [8] Von Depka M. Immune tolerance therapy in patients with acquired hemophilia. *Hematology* 2004;9:245-257.
- [9] Lian EC, Villar MJ, Noy LI, Ruiz-Dayao Z. Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Amer J Hematol* 2002;69:294-297.
- [10] Imashuku S, Kudo N, Kubo K, Saigo K, Okuno N, Tohyama K. Rituximab for managing acquired hemophilia A in a case of chronic neutrophilic leukemia with the JAK2 kinase V617F mutation. *J Blood Med* 2012;3:157-161.
- [11] Sallah S, Wan JY. Efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine in refractory factor VIII inhibitors in persons without hemophilia. *Blood* 2003;101:943-945.
- [12] Baudo F, de Cataldo F. Acquired hemophilia in the elderly. W: Balducci L, Ershler WB, de Gaetano G, eds. *Blood Disorders in the Elderly*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2008. p. p387-p405.
- [13] Tufano A, Coppola A, Guida A, et al. Acquired haemophilia A in the elderly: case reports. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2010;5:927503.
- [14] Girault S, Ly K, Jaccard A, Loustaud V, Turlure P, Julia A, et al. Prognosis of acquired hemophilia in older people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(5):956-958.
- [15] Stefanacci RG. Acquired inhibitors: a special case of bleeding in older adults. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2012 November 29;308109. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/308109>. Published online.