

Nabyta hemofilia a hemofilia A powikłana inhibitorem

Acquired haemophilia vs. haemophilia A with inhibitor

Krystyna Zawilska

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego
 Centrum Diagnostyczno-Lecznicze INTERLAB
 w Poznaniu

Nabyta hemofilia — stosunkowo rzadko występująca choroba autoimmunologiczna — jest związana z pojawieniem się autoprzeciwciał, głównie poliklonalnych immunoglobulin klasy IgG4, skierowanych przeciw czynnikowi krzepnięcia VIII. Rzadko przeciwciała określano jako monoklonalne IgA albo IgM. Przeciwciała te upośledzają funkcję czynnika VIII poprzez blokowanie jego interakcji z czynnikiem IX, fosfolipidami i czynnikiem von Willebranda, wiążąc się z domenami A2 (67%) albo C2, rzadziej z obiema domenami, albo z domeną A3 cząsteczki czynnika VIII. W efekcie dochodzi do zwiększonego katabolizmu czynnika VIII, może także się zwiększyć podatność czynnika VIII na proteolityczne działanie aktywowanego białka C oraz aktywnych czynników IX i X. Zachodzi reakcja nieliniarna typu II czynnika VIII z autoprzeciwciałem, której wynikiem jest niepełna neutralizacja aktywności czynnika VIII, w związku z czym jego resztkowa aktywność pozostaje wykrywalna. Przyczyna tego zaburzenia tolerancji immunologicznej nie jest znana. Podejrzewa się rolę genów odpowiedzi immunologicznej i genotypu HLA. Choroba pojawia się zwykle nagle, u pacjentów (w 80% w wieku powyżej 65 lat), u których wcześniej nigdy nie występowały objawy skazy krwotocznej. Przebieg choroby może być bardzo burzliwy, co ilustruje jej pierwszy opis, pochodzący z 1940 roku, dotyczący 61-letniego pacjenta, który zmarł z powodu niedających się opanować krwawień po zabiegu operacyjnym. Obecnie dysponujemy w miarę skutecznymi

metodami leczenia nabytej hemofilii, dlatego bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie tej choroby, które pozwoli na zmniejszenie śmiertelności i obniżenie kosztów jej leczenia. Pacjenci z nabytą hemofilią trafiają do lekarzy różnych specjalności z objawami skazy krwotocznej o różnym nasileniu, jest to więc problem interdyscyplinarny. Oprócz leczenia krwawień, ważnym celem terapii jest eradykacja przeciwciał skierowanych przeciw czynnikowi VIII (eradykacja inhibitora) poprzez wdrożenie leczenia immunosupresyjnego. Leczenie to bywa trudne, nie zawsze jest skuteczne i nie jest wolne od powikłań. Eradykacji inhibitora nie udało się uzyskać u 27,4% z 331 chorych objętych Europejskim Rejestrem Nabytej Hemofilii (EACH2), a 3% pacjentów zmarło z powodu powikłań leczenia immunosupresyjnego [1]. Zamieszczone w aktualnym numerze „Journal of Transfusion Medicine” opisy przypadków dobrze ilustrują różne aspekty leczenia nabytej hemofilii.

W przeciwieństwie do nabytej hemofilii, we wrodzonej hemofilii inhibitor jest alloprzeciwciałem, które tworzy się w wyniku reakcji immunologicznej na podawany dożylnie koncentrat czynnika VIII. Wytworzenie przez organizm chorego na hemofilię inhibitora (krążącego antykoagulantu) jest najpoważniejszym powikłaniem leczenia substytucyjnego hemofilii. Funkcję inhibitorową pełnią oligoklonalne przeciwciała, najczęściej klasy IgG1 i IgG4, które znoszą całkowicie aktywność koagulacyjną czynnika VIII poprzez wiązanie się z obiema

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska, Centrum Diagnostyczno-Lecznicze INTERLAB, ul. 28 Czerwca 1956 r. nr 161, 61–505 Poznań, tel.: 61 833 39 49, faks: 61 833 17 85, e-mail: k.zawilska@interia.pl

domenami A2 i C2 cząsteczki czynnika VIII oraz blokowanie jego miejsc oddziaływania z trombiną, aktywnym czynnikiem IX, czynnikiem X, fosfolipidami lub czynnikiem von Willebranda. Rzadziej inhibitor ma zdolność powodowania bezpośredniej proteolizy czynnika VIII. Według aktualnych zaleceń w leczeniu hemofilii należy dążyć do trwałej eliminacji inhibitora. U niektórych chorych na hemofilię A eradykację inhibitora można uzyskać dzięki regularnemu podawaniu dużych dawek czynnika VIII. Jest to tak zwany protokół indukcji tolerancji immunologicznej wobec czynnika VIII (ITI, *immune tolerance induction*). Celem ITI jest poprawa parametrów farmakokinetycznych deficytowego czynnika w osoczu i umożliwienie ponownego leczenia koncentratem czynnika VIII. Optymalny sposób przeprowadzania ITI (dawka i rodzaj koncentratu czynnika krzepnięcia) nie został dotąd ustalony. W przypadku nieuzyskania immunotolerancji podejmuje się czasem drugą próbę jej wywołania, zmieniając preparat na inny (np. zawierający czynnik von Willebranda), zwiększając jego dawkę lub dodając lek immunosupresyjny (np. rytuksymab). Wyniki niedawno opublikowanej metaanalizy 13 badań obejmujących

382 pacjentów wykazały, że pomimo stosowania różnorodnych metod, immunotolerancji nie udało się uzyskać u 26% leczonych [2]. W tej grupie pacjentów jedyną opcją terapeutyczną w przypadku dużej częstotliwości krwawień jest profilaktyczne stosowanie koncentratu aktywowanych czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (aPCC). Przykładem trudności, jakie można napotkać w dążeniu do uzyskania immunotolerancji we wrodzonej hemofilii A powikłanej inhibitorem, jest przypadek opisany w bieżącym numerze „Journal of Transfusion Medicine” przez doc. Pawła Łagunę [3].

Piśmiennictwo

1. Knoebl P, Marco P, Baudo F. et al., on behalf of the EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10: 622–631.
2. van Velzen A.S., Peters M., van der Bom J.G., Fijnvandraat K. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2014; 166: 485–495.
3. Łaguna P. Niepowodzenie indukcji tolerancji immunologicznej (ITI) u dziecka chorego na hemofilię A powikłaną inhibitorem — opis przypadku. *J. Transf. Med.* 2015; 8: 28–32.