

# Nabyta hemofilia u młodej kobiety 2 miesiące po porodzie — opis przypadku

## Acquired haemophilia in a young woman 2 months postpartum — case report

Joanna Zdziarska<sup>1</sup>, Aleksander B. Skotnicki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

### Streszczenie

Nabyta hemofilia jest osoczną skazą krwotoczną, idiopatyczną albo wtórną do chorób z autoagresji lub nowotworów. Może występować w związku czasowym z ciążą. W niniejszej pracy opisano przypadek 24-letniej kobiety, u której 2 miesiące po porodzie mylnie rozpoznano zakrzepicę żył głębokich i wdrożono leczenie przeciwkrzepliwe, co doprowadziło do powstania rozległego krwiaka tkanek miękkich. Drugi epizod krwawienia do tkanek miękkich skutecznie opanowano przy użyciu koncentratu czynników zespołu protrombiny. Po zastosowaniu prednizonu nie udało się uzyskać remisji choroby; inhibitor czynnika VIII zanikł samoistnie po 8 miesiącach od zakończenia leczenia immunosupresyjnego.

**Słowa kluczowe:** nabyta hemofilia, preparaty omijające inhibitor, aPCC

*J. Transf. Med.* 2015; 8: 16–18

### Summary

Acquired haemophilia is a rare coagulation disorder, idiopathic or secondary to autoimmune diseases or neoplasms. It may also be pregnancy-related. This case report describes a 24-year-old woman, who was mistakenly diagnosed with deep vein thrombosis 2 months postpartum. Anticoagulant treatment caused extensive soft tissue hematoma. The second episode of soft tissue bleeding was successfully treated with activated prothrombin complex concentrate. Prednisone first-line treatment did not result in disease remission. Factor VIII inhibitor spontaneously disappeared 8 months after immunosuppressive therapy was stopped.

**Key words:** acquired haemophilia, inhibitor by-passing agents, aPCC

*J. Transf. Med.* 2015; 8: 16–18

### Wstęp

Nabyta hemofilia jest rzadką osoczną skazą krwotoczną, której przebieg bywa gwałtowny i nierzadko zagrażający życiu. Objawia się najczęściej rozległymi krwiakami podskórnymi, krwawieniami śluzówkowymi, krwotokami po procedurach inwa-

zyjnych, krwawieniami do mięśni, jam ciała, czasem również do stawów [1, 2]. Choroba występuje w populacji ogólnej z częstością około 1,5/milion/rok, jednak wiele przypadków pozostaje nierozpoznanych [3, 4]. Przyczyną nabytej hemofilii jest pojawienie się autoprzeciwciał skierowanych przeciw czynnikowi VIII krzepnięcia u osoby uprzednio

zdrowej albo (w połowie przypadków) w przebiegu innych chorób, zwykle nowotworowych lub z autoagresji. Nabyta hemofilia może również występować u młodych kobiet w okresie ciąży lub w ciągu kilku miesięcy po porodzie [1, 2].

Chorobę można podejrzewać u osoby z objawami nagłej skazy krwotocznej oraz izolowanym przedłużeniem czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) w badaniach laboratoryjnych. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu obniżenia aktywności czynnika VIII w osoczu (zwykle do kilku lub kilkunastu procent normy), braku korekcji aPTT w mieszaninie osocza pacjenta z osoczem prawidłowym oraz oznaczeniu miana inhibitora czynnika VIII w jednostkach Bethesda (jB.). Leczenie hemostatyczne polega na zastosowaniu jednego z dwóch preparatów omijających inhibitor: rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*). Eradykację przeciwciał można w większości przypadków uzyskać za pomocą prednizonu podawanego w dawce 1 mg/kg/dobę przez 4–6 tygodni [1, 2].

Rokowanie w nabytej hemofilii zależy od przebiegu klinicznego choroby oraz schorzeń towarzyszących. W przypadku poważnych krwawień kluczowe znaczenie ma szybkie rozpoznanie oraz właściwe leczenie. Nabyta hemofilia związana z ciążą wyróżnia się szczególnie dużym odsetkiem samoistnych remisji [5, 6].

### Opis przypadku

Do szpitala rejonowego została przyjęta 24-letnia pacjentka z podejrzeniem zakrzepicy żył głębokich lewego podudzia. Dwa miesiące wcześniej urodziła dziecko (ciąża 2., poród 2.) i została wypisana do domu w dobrym stanie ogólnym. Połóg przebiegł bez powikłań. Kobieta nie leczyła się z powodu żadnych chorób przewlekłych poza chorobą zwyrodnieniową kręgosłupa lędźwiowego (przyjmowała tizanidynę oraz doraźnie leki przeciwbólowe). Nie paliła papierosów, utrzymywała prawidłową masę ciała. Wywiad osobniczy oraz rodzinny w kierunku zakrzepicy żylniej, tętniczej oraz krwawień był ujemny.

Do lekarza rodzinnego pacjentka zgłosiła się z powodu silnego bólu i obrzęku podudzia. Na podstawie obrazu klinicznego lekarz podejrzewał zakrzepicę żył głębokich, wydał chorej skierowanie na badanie ultrasonograficzne (USG) układu żylnego kończyn dolnych i zalecił enoksaparynę w dawce terapeutycznej. W 3. dniu leczenia pojawiły się rozległe, samoistne krwiaki podskórne oraz duży

krwiak w dole łokciowym, w miejscu pobrania krwi. Z powodu postępującego osłabienia kobieta zgłosiła się do szpitala, gdzie stwierdzono znaczną niedokrwistość (Hb 6,4 g/dl) i przetoczono pacjentce koncentrat krwinek czerwonych. Badanie USG wykluczyło zakrzepicę w układzie żylnym i tętniczym, natomiast uwidoczniono rozległego krwiaka tkanek miękkich, uciskającego struktury nerwowe i naczyniowe podudzia. Z uwagi na znaczne przedłużenie aPTT wysłano krew do najbliższego laboratorium koagulologicznego w celu oznaczenia aktywności czynnika VIII i uzyskano wynik < 1%. W związku z tym odstawiono enoksaparynę, włączono prednizon w dawce 0,5 mg/kg i wypisano pacjentkę do domu z rozpoznaniem nabytej hemofilii oraz skierowaniem do poradni hematologicznej.

Pacjentka zgłosiła się do Poradni w dobrym stanie ogólnym, skarżyła się jedynie na osłabienie, zawroty głowy, jak również rozdrażnienie i wahania nastroju od czasu włączenia glikokortykoterapii (od ok. miesiąca przyjmowała prednizon w dawce 30 mg/dobę). W badaniu przedmiotowym zwracał uwagę resztkowy krwiak okolicy lewego dołu podkolanowego i podudzia oraz nieliczne podbiegnięcia krwawe na drugiej kończynie dolnej. Poza obfitą miesiączką chora nie zgłaszała krwawień. W wykonanych badaniach potwierdzono nabytą hemofilię A (aPTT nieoznaczalny, aktywność czynnika VIII — 1,7%, prawidłowa aktywność czynników IX, XI oraz XII, miano inhibitora czynnika VIII — 25,3 jB.). Poziom hemoglobiny wynosił 12,3 g/dl, parametry funkcji wątroby i nerek nie wykazywały odchyień od normy, stężenie glukozy i elektrolitów było prawidłowe. Zalecono pacjentce zwiększenie dawki prednizonu do około 1 mg/kg (70 mg/dobę) oraz wydano pisemne zalecenia na wypadek krwawienia lub pogorszenia stanu ogólnego (konieczna hospitalizacja, badania obrazowe w celu wykluczenia krwawienia wewnętrznego, wdrożenie leczenia hemostatycznego w postaci rFVIIa w dawce 6 mg co 3 godz. lub aPCC w dawce 5000 j. co 8 godz.). Poinformowano kobietę o naturze schorzenia, rokowaniu oraz wczesnym rozpoznawaniu objawów krwawień. Zalecono stosowanie kwasu traneksamowego w czasie miesiączki.

Podczas wizyty kontrolnej po 3 tygodniach stwierdzono obecność niewielkiego krwiaka podskórnego na lewym podudziu, bez innych cech skazy krwotocznej. Aktywność czynnika VIII wzrosła do 6%, natomiast miano inhibitora zmalało do 6 jB. Po kolejnych 3 tygodniach leczenia aktywność czynnika VIII wynosiła 10,3%, a miano inhibitora 1,7 jB. Pacjentka skarżyła się na dokuczliwe działania niepożądane prednizonu (wzrost masy

ciała, rozdrażnienie, zmiany skórne, podatność na infekcje). Rozpoczęto redukcję dawki leku, jednak w badaniach kontrolnych wykonanych po kolejnych 5 tygodniach (przy dawce prednizonu 5 mg/dobę) stwierdzono wzrost miana inhibitora do 11,4 jB. oraz zmniejszenie aktywności czynnika VIII do 3%. Pojawiły się również podbiegnięcia krwawe, trudne do zatamowania krwawienia z nosa oraz przedłużone krwawienia z drobnych ran. Z powodu bólu brzucha wykonano badanie USG, które uwidoczniło torbiel krwotoczną jajnika. Pacjentka rozpoczęła leczenie hormonalne pod nadzorem ginekologa.

Biorąc pod uwagę młody wiek chorej, potencjalne działania niepożądane leków immunosupresyjnych, brak krwawień zagrażających życiu, dobre rokowanie w nabytej hemofilii związanej z ciążą oraz brak zgody pacjentki na ponowne wdrożenie glikokortykoterapii zdecydowano o dalszej obserwacji i odroczeniu kolejnych linii leczenia.

W 1. tygodniu po odstawieniu prednizonu kobieta zgłosiła się do szpitala rejonowego z powodu narastającego krwiaka podudzia, obecnego od kilku dni, niepoprzedzonego urazem. Przedłożyła pisemne zalecenia z Poradni dotyczące leczenia, jednak odmówiono jej zamówienia preparatów omijających. Po upływie kolejnych 2 dni przyjechała do Poradni (opóźnienie wynikało z opieki nad małym dzieckiem oraz odległością miejsca zamieszkania od Poradni — ok. 150 km), gdzie niezwłocznie zamówiono i podano 6000 j. aPCC (81 j./kg). Stan ogólny pacjentki był dobry, stężenie Hb wynosiło 11,7 g/dl. Chorą objęto leczeniem domowym i wydano zapotrzebowanie na 10 dawek aPCC po 5000 j. Otrzymała również skierowanie na hospitalizację na oddziale wewnętrznym szpitala rejonowego. Zalecono podawanie 5000 j. aPCC (68 j./kg) co 12 godz., aż krwiak ustąpi. Po leczeniu trwającym łącznie 5 dni uzyskano prawie całkowitą regresję krwiaka i wypisano pacjentkę do domu z pozostałą 1 dawką preparatu (5000 j.).

W badaniu kontrolnym po upływie miesiąca miano inhibitora wynosiło 11,8 jB., a aktywność czynnika VIII 1,7%. Po kolejnym miesiącu miano samoistnie zmniejszyło się do 1,9 jB., a aktywność czynnika VIII wzrosła do 3,9%. Poza niewielkim plamieniem z dróg rodnych pacjentka nie zgłaszała krwawień. Po upływie łącznie 5 miesięcy od odstawienia prednizonu miano inhibitora wynosiło 0,7 jB., a aktywność czynnika VIII 27%. Nadal nie występowały istotne krwawienia. Inhibitor czynnika VIII stał się niewykrywalny po 8 miesiącach od zakończenia leczenia. W tym okresie nie stosowano żadnych leków immunosupresyjnych, pacjentka była jedynie leczona dezogestrem z powodu tor-

bieli krwotocznej jajnika, która w efekcie terapii zanikła. Aktywność czynnika VIII wzrosła do granic normy (57%). W ciągu kolejnych 3 lat obserwacji aktywność czynnika VIII oznaczano średnio co 6 miesięcy i za każdym razem uzyskiwano prawidłowe wyniki (61–86%). Krwawienia nie występowały.

## Podsumowanie

Krwawienia do tkanek miękkich w przebiegu nabytej hemofilii mogą nasuwać podejrzenie zakrzepicy żyłnej. Obraz ultrasonograficzny bywa niekiedy niejednoznaczny z uwagi na ucisk krwiaka na ściany naczyń krwionośnych [2]. Włączenie leku przeciwkrzepliwego lub przeciwpłytkowego u osoby chorej na nabytą hemofilię może doprowadzić do poważnego krwawienia i znacznej niedokrwistości, co potwierdza omawiany przypadek.

Skutkiem nabytej hemofilii związanej z ciążą mogą być ciężkie powikłania, zwłaszcza jeśli do powstania przeciwciał dojdzie w okresie okołoporodowym lub we wczesnym połogu. W omawianym przypadku przebieg kliniczny choroby był stosunkowo łagodny, a odpowiedź kliniczna na leczenie aPCC bardzo dobra. Z tego powodu zdecydowano o obserwacji i odroczeniu dalszego leczenia immunosupresyjnego. Liczono na samoistną remisję choroby, która rzeczywiście nastąpiła po około roku od ustalenia rozpoznania i po 8 miesiącach od zakończenia nieskutecznego leczenia prednizonem. Gdyby do remisji nie doszło, konieczne byłoby zastosowanie leczenia skojarzonego glikokortykosteroidem oraz innym lekiem immunosupresyjnym (np. cyklofosfamidem, cyklosporyną, azatiopryną) lub rytuksymabu [1, 2].

## Piśmiennictwo

1. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. *Med. Prakt.* 2011; 10: 42–51.
2. Zdziarska J., Musiał J. Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2014; 124: 200–206.
3. Collins P., Hirsch S., Baglin T.P. i wsp. Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; 109: 1870–1877.
4. Knoebl P., Marco P., Baudo F. i wsp. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10: 622–31.3.
5. Tengborn L., Baudo F., Huth-Kühne A. i wsp. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012; 119: 1529–1537.
6. Nemes L., Tengborn L., Collins P.W. i wsp. Acquired haemophilia A and pregnancy/postpartum — a report from a European Registry. *Blood* 2010; 116: abstr. 717.