

Nabyta hemofilia A — opis przypadku

Acquired haemophilia A — case study

Aurelia Jurkowska

Oddział Hematologii 109. Szpitala Wojskowego w Szczecinie

Streszczenie

Celem pracy jest opisanie doświadczeń z przebiegu leczenia 49-letniej pacjentki z nabytą hemofilią. W wyniku zastosowania w kolejnej linii leczenia rytuksymabu po 78 dniach udało się u chorej wyeradykować inhibitor, a ciężkie krwawienia opanowano za pomocą aPCC.

Słowa kluczowe: nabyta hemofilia, inhibitor, rytuksymab, aPCC

J. Transf. Med. 2015; 8: 23–27

Summary

The aim of the paper is to share the experience in the management of acquired hemophilia in a 49 year old patient. Eradication of inhibitor was achieved after 78 days of next-line rituximab treatment. Severe bleeding was controlled and stopped with the use of aPCC.

Key words: acquired haemophilia, inhibitor, rituximab, aPCC

J. Transf. Med. 2015; 8: 23–27

Wstęp

Nabyta hemofilia A (AHA, *acquired haemophilia A*) jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała, które upośledzają funkcję czynnika krzepnięcia VIII (FVIII, *factor VIII*) i prowadzą do obniżenia aktywności FVIII w osoczu chorego. Przeciwciała te określa się mianem krążącego antykoagulantu lub inhibitora FVIII. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii wykazano, że roczna zapadalność na tę chorobę wynosi około 1,5/milion osób, wzrasta z wiekiem i wynosi około 0,045/milion osób wśród dzieci (do 16. rż.) i 14,7/milion osób wśród dorosłych (po 85. rż.).

Kobiety i mężczyźni zapadają na tę chorobę z jednakową częstością, poza przedziałem wieku 20–40 lat, kiedy to kobiety chorują częściej. W przypadku około 50% pacjentów nie stwierdzono czynnika przyczynowego (jest to postać idiopa-

tyczna hemofilii), istnieje jednak szereg chorób i stanów klinicznych, w przebiegu których nabyta hemofilia może się rozwinąć. Zaliczają się do nich:

- okres do 6 miesięcy po porodzie, znacznie rzadziej — okres ciąży;
- choroby autoimmunologiczne, między innymi: toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, układowe zapalenie naczyń, zespół Sjögrena, polimialgia reumatyczna, niedokrwistości autoimmunohemolityczne, zespół Goodpasture’a, miastenia, choroba Gravesa-Basedowa, autoimmunologiczna niedoczynność tarczycy;
- nowotwory: gruczołu krokowego, płuc, okrężnicy, trzustki, żołądka, dróg żółciowych, głowy, szyi, szyjki macicy, sutka/piersi, nerki, czerniak;
- nowotwory hematologiczne (nowotwory krwi i układu krwiotwórczego): przewlekła białaczka limfocytowa, chłoniaki nieziarnicze,

Adres do korespondencji: lek. Aurelia Jurkowska, Oddział Hematologii, 109. Szpital Wojskowy, ul. P. Skargi 9–11, 71–899 Szczecin

szpiczak plazmocytowy, makroglobulinemia Waldenströma, zespoły mielodysplastyczne, zwłóknienie szpiku, erytroleukemia;

- wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz inne choroby zapalne jelit;
- łuszczyca, pęcherzyca oraz inne choroby dermatologiczne;
- astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc;
- lekopochodne, związane z zastosowaniem takich leków, jak: penicylina (i pochodne), fenytoina, metyldopa, interferon alfa, fludarabina, lewodopa, klopidogrel;
- cukrzyca, ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B i C [1].

Na ogół AHA objawia się nagle w postaci ciężkiej skazy krwotocznej, która w przypadku 3–22% chorych może doprowadzić do zgonu w ciągu zaledwie kilku tygodni. W odróżnieniu od klasycznej hemofilii (wrodzonej) w AHA bardzo rzadko obserwuje się samoistne wylewy krwi do stawów [1]. Do objawów charakterystycznych tej skazy krwotocznej, pozwalających ustalić prawidłowe rozpoznanie, zaliczamy: rozległe wylewy podskórne, krwawienia śluzówkowe (z przewodu pokarmowego, dróg moczowych i rodnych), krwawienia z ran pooperacyjnych i po ekstrakcji zębów, krwawienia śródczaszkowe i krwawienia do mięśni kończyn. Mogą one spowodować ucisk na nerwy i naczynia krwionośne krwiaka zlokalizowanego w przestrzeni anatomicznej ograniczonej powięzią, co niekiedy prowadzi do trwałych uszkodzeń [1].

Opis przypadku

Chora, lat 49, po raz pierwszy hospitalizowana na Oddziale Hematologii 109 Szpitala Wojskowego w Szczecinie od 30 września do 13 grudnia 2013 roku, a następnie od 18 do 21 grudnia z powodu nabytej hemofilii.

Stwierdzono następujące choroby i stany współistniejące: nadciśnienie tętnicze, chorobę zwyrodnieniową stawów (głównie kolanowych), żylaki kończyn dolnych, otyłość — wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosił 40. W wywiadzie medycznym ustalono nieregularne 14-dniowe obfite krwawienia miesięczne z obecnością skrzepów. Krwawienia występowały u chorej od marca 2013 roku i były przyczyną hospitalizacji na Oddziale Ginekologii. Z przyczyn technicznych nie wykonano histeroskopii.

Po 7 miesiącach (2 września) pacjentka poddała się zabiegowi akupunktury z powodu dolegliwego bólu stawów kolanowych, po którym bóle kończyn dolnych nie ustąpiły, a dodatkowo pojawiły

się nudności i wymioty. W ramach reklamacji po 2 dniach (4 września) wykonano kolejny zabieg akupunktury, po którym chora zauważyła u siebie siniaki w okolicach ud.

Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) wypisał skierowanie na badanie morfologii krwi, a po pobraniu krwi do badań u pacjentki wystąpił wylew na dłoni. W badaniu wykazano niedokrwistość i kobieta trafiła na Oddział Chorób Wewnętrznych w Białogardzie (od 16 do 30 września). Na podstawie wyników badań laboratoryjnych podczas przyjęcia do szpitala stwierdzono: leukocytozę — WBC $16,6 \times 10^3/\mu\text{l}$, niedokrwistość — Hb 8,3 g/dl, HCT 28,6%, nadpłytkowość — liczba płytek $581 \times 10^3/\text{ml}$ oraz zaburzenia układu krzepnięcia: aPTT nieoznaczalny, czas protrombinowy 16,5 s, INR 1,35; wysokie wartości CRP — 141,8 mg/l ($< 5,00$), LDH — 632 U/l (n: 225–450), kreatyniny — 3,0 mg/dl (n: 0,4–0,9), dodatni posiew moczu — *E. coli* 10^4 . W trakcie hospitalizacji wystąpiło krwawienie z dróg rodnych, które utrzymywało się około 2 tygodni. W badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego opisano płytkie owrzodzenie w okolicy przedodźwiernikowej (średnica 5 mm) bez cech krwawienia oraz przepuklinę rozworu przełykowego przepony. W ultrasonografii (USG) jamy brzusznej stwierdzono wodonercze II stopnia po stronie prawej, I stopnia — po stronie lewej oraz powiększenie macicy. W leczeniu zastosowano między innymi: antybiotyki (cyprofloksacynę, biofuroksym), 9 j. świeżo mrożonego osocza (nie uzyskano normalizacji aPTT) i 3 j. koncentratu krwinek czerwonych (KKCz).

Wyniki leczenia były niezadowalające, dlatego pacjentkę przekazano na Oddział Hematologii w celu przeprowadzenia dodatkowej diagnostyki i dalszego leczenia zaburzeń układu krzepnięcia.

W dniu przyjęcia na Oddział Hematologii ogólny stan chorej był dobry, ale skarżyła się na obrzęki kończyn, skłonność do siniaczenia i bóle stawów kolanowych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wylewy krwawe do tkanki podskórnej ud i podudzi, w okolicy łokcia, na powierzchni grzbietowej dłoni, miejscowe krwawienia po usunięciu wenflonu. W badaniach laboratoryjnych wykazano następujące odchylenia od normy (n): WBC $12,65 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrocyty $8,1 \times 10^3/\mu\text{l}$, limfocyty $3,2 \times 10^3/\mu\text{l}$, monocyty $1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$, RBC $3,5 \times 10^6/\mu\text{l}$, Hb 8,7 g/dl, HCT 27,7%, liczba płytek krwi $625 \times 10^3/\mu\text{l}$; podwyższone wartości OB — 60 mm/h, CRP — 55,5 mg/l (n < 10); wysoką aktywność LDH — 916 U/l (n: 313–618); dodatni posiew moczu: *Enterobacter aerogenes* (wrażliwy na piperacylinę + tazobaktam, imipenem, meropenem); zaburzenia

w układzie krzepnięcia: aPTT 93,2 s, czas protrombinowy 11,4 s, wskaźnik protrombinowy 93%; INR 1,1, fibrynogen 6,7 g/l (n: 1,8–3,5), D-dimery 1305,85 ng/ml (n < 198). Niezwłocznie oznaczono aktywność FVIII (wynik: tylko 1,05%; n: 50–150%), inhibitor FVIII (bardzo wysokie miano: 399 jB./ml; n < 0,5), aktywność czynnika krzepnięcia IX (wynik: 77,54 %; n: 70–120), antykoagulant toczeniowy (42,43; n < 44 s; nieobecny). Na podstawie wyników badań rozpoznano nabytą hemofilię.

Dalsze postępowanie miało na celu: 1. opanowanie groźnych dla życia krwawień; 2. eradykację inhibitora; 3. kontynuowanie diagnostyki w celu ustalenia i eliminacji potencjalnego czynnika sprawczego; 4. włączenie leczenia wspomagającego, czyli antybiotykoterapii, przetoczeń KKCz, podawania środków przeciw bólowych itp.

W trakcie hospitalizacji na Oddziale Hematologii u pacjentki trzykrotnie wystąpiły niebezpieczne krwawienia. Po raz pierwszy w 1. i 2. dobie po przyjęciu na Oddział zaobserwowano krwawienia z miejsc wkłucia oraz do tkanki podskórnej (aktywność FVIII wynosiła wówczas 4,35%, a miano inhibitora — 409 jB.). Po raz drugi krwawienia pojawiły się w 13. dobie pobytu: doszło do masywnego krwawienia do mięśnia uda prawego (krwiak wielkości 19 × 7,9 × 4,6 cm). Aktywność FVIII wynosiła 2,44%, a miano inhibitora — 36,3 jB.

Trzeci epizod krwawienia nastąpił w 24. dobie pobytu, tym razem do mięśni uda lewego (aktywność FVIII wynosiła 15,51%, a miano inhibitora — 14,4 jB.). W celu opanowania krwawień podawano koncentrat aktywowanych czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) w dawce 50 j./kg mc. Łącznie chora otrzymała 8 dawek po 6 tys. jm. i 2 dawki po 5,5 tys. jm. Krwawienie ustało. Pacjentka dobrze tolerowała leczenie. Nie zaobserwowano działań niepożądanych.

Równocześnie, począwszy od dnia przyjęcia kobiety na Oddział Hematologii, rozpoczęto leczenie mające na celu eradykację inhibitora. Do leczenia włączono początkowo (od 30 września do 3 października) metyloprednizolon podawany dożylnie w dawce 500 mg, którą zmniejszono do 250 mg. Następnie (od 3 października do 17 listopada) stosowano: cyklofosfamid w dawce 1,5 mg/kg mc. (łącznie dawka 9 g + prednizon w dawce 1 mg/kg); cyklosporynę w dawce 2 mg/kg mc. (od 18 listopada), którą później zmniejszono do 1,5 mg/kg mc. i podawano od 25 listopada, kontrolując stężenie w surowicy z prednizonem w dawce 80 mg/dobę, którą stopniowo zmniejszano do 20 mg/dobę; rytuksymab w dawce 375 mg/m²

(w 3 podaniach po 700 mg: 26 listopada oraz 3 i 10 grudnia).

W tabeli 1 przedstawiono przebieg leczenia oraz dane dotyczące aktywności FVIII i miana inhibitora. Oznaczenia wykonywano początkowo co 2–3 dni, a następnie raz w tygodniu.

W wyniku zastosowanego leczenia udało się wyeliminować inhibitor po 78 dniach. Aktywność FVIII 17 grudnia wynosiła 71,46 %, miano inhibitora < 0,5 jB., aPTT — 33,3 s, a czas protrombinowy 1 s. W kontrolnych badaniach z 19 grudnia aktywność FVIII wynosiła 93,9%, miano inhibitora < 0,5 jB., aPTT — 27,91 s, a czas protrombinowy 12,02 s.

Podczas pobytu chorej na Oddziale Hematologii 109 Szpitala Wojskowego wykonano diagnostykę ginekologiczną, diagnostykę w kierunku chorób układowych tkanki łącznej, tarczycy, badania pod kątem zakażeń wirusowych [wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) oraz oceniono gospodarkę żelazową. Ostatecznie uznano, że potencjalną przyczyną wystąpienia hemofilii mogą być zmiany w narządzie rodnym (np. przerost endometrium lub torbiel jajnika). Szczegółową diagnostykę zaplanowano jednak po zakończeniu leczenia hematologicznego. Pacjentkę wypisano 21 grudnia w stanie ogólnym dobrym. Parametry układu krzepnięcia były prawidłowe, nerki — wydolne, niedokrwistości nie stwierdzono. Badania laboratoryjne wykazały leukopenię (1,79 G/I), neutropenię (0,8 G/I) z 2,5-krotnie podwyższonymi wartościami CRP i wysoką aktywnością LDH, które łączono z obecnością krwiaków uda prawego (100 × 40 mm) i lewego (20 × 30 i 20 × 40 mm). Przy wypisie chora nadal otrzymywała prednizon w dawce 20 mg z zaleceniem stopniowego zmniejszania dawki o 5 mg co 5 dni aż do całkowitego odstawienia.

Pacjentka przebywała na Oddziale Hematologii przez 79 dni. Pobyt powikłany był wystąpieniem zaburzeń psychotycznych wymagających konsultacji na Oddziale Psychiatrii Specjalistycznego Szpitala w Szczecinie Zdrojach (stąd przerwa w hospitalizacji od 13 do 18 grudnia). Od dnia wypisu, to jest od 21 grudnia 2013 roku, do sierpnia 2014 roku nie było z chorą kontaktu. Zgłosiła się 11 sierpnia 2014 roku (po 8 miesiącach). W wywiadzie ustalono, że od momentu wypisu ze szpitala przebyła zapalenie płuc (na przełomie grudnia 2013 roku i stycznia 2014 roku), a następnie była hospitalizowana na Oddziale Gruźlicy i Chorób Płuc w Koszalinie z rozpoznaniem nieokreślonej choroby tkanki śródmiąższowej płuc i niewydol-

Tabela 1. Eradykacja inhibitora**Table 1.** Inhibitor eradication

Data (2013 rok)	FVIII (%)	Inhibitor [jB./ml]	Leczenie
30 września	1,05	399 (n < 0,5)	Metyloprednizolon 500 mg
2 października	4,35	409	Metyloprednizolon 250 mg
3 października	2,89	83,6	Cyklofosfamid 1,5 mg/kg + prednizon 1 mg/kg (100 mg)
7 października	6,26	23,9	
10 października	2,73	67,8	
13 października	2,44	36,3	
15 października	3,70	38,2	
21 października	4,74	36,5	
28 października	6,21	22,9	
4 listopada	5,56	18,2	
13 listopada	5,29	14,7	
18 listopada	11,97	18,9	Cyklosporyna 2 mg/kg + prednizon
25 listopada	15,51	14,4	Cyklosporyna 1,5 mg/kg (przed 1. dawką rytuksymabu)
2 grudnia	24,93	6,4	Cyklosporyna 1,5 mg/kg (przed 2. dawką rytuksymabu)
9 grudnia	30,67	1,3	Cyklosporyna 1,5 mg/kg (przed 3. dawką rytuksymabu)
17 grudnia	71,46	< 0,5	Cyklosporyna 1,5 mg/kg (7 dni po 3. dawce rytuksymabu)

FVIII (*factor VIII*) — czynnik krzepnięcia VIII

ności lewokomorowej. Po zakończeniu leczenia nie kontaktowała się z Oddziałem Hematologii, ponieważ — jak twierdziła — „musiała odpocząć”. Odstawiła leki psychiatryczne, krwawienia nie występowały. W badaniach kontrolnych wykonanych 11 sierpnia 2014 roku wykazano: prawidłowe parametry układu krzepnięcia, aktywność FVIII 112,85%, miano inhibitora FVIII < 0,5 jB./ml, prawidłowe parametry morfologii krwi, normalizację LDH i CRP. W badaniu przedmiotowym stwierdzono natomiast zgrubienie na tylnej powierzchni uda prawego. W badaniu ultrasonograficznym opisano krwiak pod powięzią o wymiarach około 8–10 × 5,2 × 3,1 cm.

W październiku 2014 roku pacjentkę ponownie przyjęto na Oddział Hematologii. Wyniki badań laboratoryjnych z 15 października wykazały prawidłowe parametry układu krzepnięcia: aPTT — 24,9 s, aktywność FVIII — 114,24% (n = 70–150), miano inhibitora FVIII < 0,5 jB./ml. Badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) ujawniło w tylnobocznej części uda prawego, na 1/3 wysokości środkowej, obecność jednorodnej, wrzecionowatej, otorbionej zmiany o wymiarach 12 × 6 × 2,5 cm. Wynik badania wskazuje na obecność przewlekłego krwiaka, zlokalizowanego pomiędzy powięzią głęboką uda a głową długą mięśnia dwugłowego, który jednak nie powoduje uszkodzenia mięśnia.

Miejscami otorbiona zmiana osiągnęła grubość 3 mm. W wyniku konsultacji chirurgicznej zaproponowano biopsję pod kontrolą USG i ewentualne wycięcie zmiany. Do tej pory pacjentka nie wyraziła zgody na zabieg.

Chorą konsultowano ginekologicznie: badanie nie uwidocznilo przewidywanej wcześniej torbieli jajnika, wydano natomiast skierowanie na histeroskopię ze względu na pogrubienie i niejednorodność endometrium. Wizytę w poradni hematologicznej zaplanowano na styczeń 2015 roku.

Dyskusja

W postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym opierano się na „Polskich zaleceniach postępowania w nabytej hemofilii A” oraz korzystano z konsultacji lekarzy Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHiT) w Warszawie.

Trudno jednoznacznie ustalić przyczynę wystąpienia AHA.

Doświadczenia własne potwierdzają skuteczność leczenia i brak działań niepożądanych w przypadku podawania aPCC.

Wydaje się, że najlepsze efekty w zakresie eradykacji inhibitora uzyskano po zastosowaniu rytuksymabu, o czym świadczy korelacja wzrostu aktywności FVIII i spadku miana inhibitora obserwowana w trakcie podawania tego leku (tab. 1).

Remisja utrzymuje się 11. miesiąc. Problemem pozostaje duży krwiak uda prawego, zakwalifikowany przez chirurgów do biopsji/punkcji pod kontrolą USG, a następnie do usunięcia. Pacjentka na razie nie wyraziła zgody na zabieg.

W kontroli ginekologicznej nie uwidoczniono sugerowanej wcześniej torbieli jajnika, natomiast

skierowano chorą na histeroskopię z powodu pogrubiałego i niejednorodnego endometrium.

Piśmiennictwo

1. Windyga J. i wsp. Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A. *Medycyna Praktyczna* 2011; 10: 42–51.