

Krwotok śródczaszkowy w przebiegu hemofilii — opis przypadku

Intracranial hemorrhage in a patient with severe hemophilia — case report

Łukasz Sokołowski, Paulina Sobieszak-Skura, Barbara Masłowska

Oddział Neurologii i Leczenia Udarów Mózgu Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy

Streszczenie

Hemofilia jest dziedziczną, genetycznie uwarunkowaną skazą krwotoczną, spowodowaną niedoborem lub brakiem czynnika krzepnięcia VIII (hemofilia A) albo IX (hemofilia B). Leczenie krwawień w przebiegu choroby opiera się na substytucji czynników krzepnięcia. Powikłaniem leczenia substytucyjnego pogarszającym rokowanie i utrudniającym leczenie jest pojawianie się inhibitorów, które hamują aktywność czynnika VIII bądź IX. Krwotok do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) to jedno z najcięższych powikłań hemofilii, wymagające intensywnego leczenia i monitorowania stanu chorego.

Mężczyzna, lat 63, z ciężką postacią hemofilii A został przyjęty na Oddział Neurologii i Leczenia Udarów Mózgu z powodu bólu głowy i osłabienia siły mięśniowej lewych kończyn. W badaniu głowy metodą tomografii komputerowej (TK) uwidoczniono rozległe ognisko krwotoczne w okolicy ciemieniowo-skroniowej prawej wielkości 65 × 45 mm z obrzękiem prawej półkuli mózgu.

W 1. dobie hospitalizacji aktywność czynnika krzepnięcia wynosiła 85,3%, a miano inhibitora — 1,3 jednostek Bethesda (jB./ml). Pomimo leczenia substytucyjnego dużymi dawkami koncentratu czynnika VIII w kontrolnym TK głowy stwierdzono powiększenie ogniska krwotocznego. Zdecydowano o włączeniu do leczenia koncentratów omijających inhibitor (BPA). Uzyskano poprawę stanu ogólnego i neurologicznego oraz zmniejszenie ogniska krwotocznego w kontrolnym badaniu TK.

Słowa kluczowe: hemofilia A, koncentraty omijające inhibitor, ognisko krwotoczne

J. Transf. Med. 2015; 8: 37–41

Summary

Hemophilia is a genetically inherited bleeding disorder, caused by deficiency or lack of clotting factor VIII (hemophilia A) or IX (hemophilia B). Treatment of bleeding in the course of the disease is based on the substitution of coagulation factors. The prognosis and treatment is more difficult in patients with elevated level of inhibitors of coagulation factor VIII or IX. Hemorrhage into the central nervous system (CNS) is one of the most serious complications of hemophilia, requiring intensive treatment and monitoring of the patient.

Patient, 63 year old male with severe haemophilia A was admitted to the Department of Neurology and Stroke Treatment due to headaches and weakness of left limbs. We performed CT-scan and revealed hemorrhage in the right parieto-temporal region of brain, 65 × 45 mm in diameter, with edema of the right hemisphere.

Adres do korespondencji: lek. Łukasz Sokołowski, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy, Oddział Neurologii i Leczenia Udarów Mózgu, ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz

During the first day of hospitalization clotting factor activity was 85.3%, and the inhibitor activity — 1.3 Bethesda Units (BU/mL). Despite substitution treatment with high doses of concentrated factor VIII, in the control CT-scan of patients brain we found enlargement of the hemorrhage. It was decided to include bypassing agents (BPA) in the treatment. General and neurological condition of the patient improved and reduction of hemorrhage was revealed in the next CT-scan.

Key words: hemophilia A, bypassing agents (BPA), intercranial hemorrhage

J. Transf. Med. 2015; 8: 37–41

Wstęp

Hemofilia jest dziedziczną, genetycznie uwarunkowaną skazą krwotoczną, spowodowaną niedoborem lub brakiem czynnika VIII (hemofilia A) albo IX (hemofilia B). Pod względem klinicznym obie postaci choroby nie różnią się od siebie [1, 2].

Częstość występowania hemofilii A i B w Polsce szacuje się na około 1/12 300 osób. Według danych z 2011 roku w Polsce zarejestrowanych jest 2216 chorych na hemofilię A, w tym 1037 chorych na postać ciężką. Chorych na hemofilię B odnotowano 389, wśród nich 184 ma ciężką postać choroby [3].

Skaza krwotoczna ujawnia się najczęściej w wieku kilkunastu miesięcy, a do jej charakterystycznych objawów należą samoistne krwawienia dostawowe, domięśniowe, krwimocz oraz uporczywe krwawienia po urazach lub zabiegach leczniczych. Krwotok śródczaszkowy (ICH, *intracranial haemorrhage*) jest jednym z najcięższych powikłań hemofilii. U chorych z ICH często występują ubytkowe objawy neurologiczne, padaczka, zaburzenia zachowania, niekiedy dochodzi nawet do zgonu [4, 5].

Leczenie krwawień w przebiegu choroby opiera się na substytucji czynników krzepnięcia. Najpoważniejszym powikłaniem leczenia substytucyjnego, pogarszającym rokowanie i utrudniającym leczenie, jest pojawianie się alloprzeciwciał, tak zwanych inhibitorów, które hamują czynność czynnika VIII bądź IX. Dotyczy to najczęściej chorych z ciężką postacią hemofilii typu A. Krwawienie u tych pacjentów należy leczyć za pomocą koncentratów omijających inhibitor (BPA, *bypassing agents*) [1, 6].

Hemofilia a krwotok śródczaszkowy

Krwotok śródczaszkowy jest po raku wątrobowokomórkowym drugą co do częstości przyczyną śmiertelności wśród pacjentów z ciężką postacią hemofilii. ICH jest także najpoważniejszym po-

wikłaniem ciężkiej postaci hemofilii u pacjentów, u których nie doszło do zakażenia wirusem HIV. W większości opracowań szacuje się, że średnio 5–10% pacjentów z hemofilią doznaje co najmniej jednego epizodu ICH. Co ciekawe, nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania ICH wśród pacjentów w populacji Stanów Zjednoczonych, Indii czy krajów europejskich. Szacuje się, że u pacjentów chorych na hemofilię ryzyko wystąpienia ICH jest 20–50 razy większe niż w populacji ogólnej [7–9].

Coraz lepsza opieka medyczna i stosowanie intensywnego leczenia substytucyjnego przyczyniły się do znacznego zmniejszenia śmiertelności u chorych na hemofilię: z około 70% przed rokiem 1960 do obecnego poziomu utrzymującego się w granicach 10–20% [5, 10, 11].

Bardzo często do epizodów ICH dochodzi u chorych na hemofilię w młodym wieku. De Tazanos i wsp. w argentyńskim badaniu z udziałem dużej populacji pacjentów chorych na hemofilię (1410 pacjentów z 156 epizodami ICH) stwierdzili, że średni wiek, w którym wystąpił epizod ICH, to 14,8 roku, a ponad 70% pacjentów miało mniej niż 20 lat. Badacze doszli do wniosku, że wraz z wiekiem pacjenta zwiększa się udział innych czynników ryzyka ICH, takich jak nadciśnienie tętnicze i małopłytkowość [12].

W 2001 roku Nuss i wsp. opublikowali wyniki badania retrospektywnego, w którym przeanalizowano dane 88 pacjentów z ICH. Najczęściej dochodziło do krwawienia śródmózgowego (37,5%), następne w kolejności były krwawienia podtwardówkowe (34,1%), podpajęczynówkowe (12,5%) i nadtwardówkowe (8%). Znaczna część krwawień podpajęczynówkowych oraz wszystkie epizody krwawienia nadtwardówkowego stanowiły rezultat doznanych urazów. Ogólna liczba epizodów ICH związanych z urazem wynosiła 21,6. Pacjenci z ICH byli 2,2 razy częściej zakażeni ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) niż osoby z grupy kontrolnej [13].

Ghosh i wsp. przeanalizowali dane 37 chorych na hemofilię z populacji indyjskiej, którzy przebyli ICH. Największą grupę stanowili pacjenci z krwawieniem podtwardówkowym (53,5%), śródmózgowym (32,6%) i podpajęczynówkowym (2,3%). W badaniu tym nie było jednak pacjentów po przebytych urazach [7].

W brazylijskim badaniu obejmującym 401 chorych na hemofilię podczas 14-letniej obserwacji u 35 (8,7%) doszło do 45 epizodów ICH. Średni wiek pacjentów wynosił 10,6 roku, a w aż 24 przypadkach (53,3%) ICH miały charakter pourazowy. W 17 przypadkach (37,8%) był to krwotok wielomiejscowy, w 12 (26,7%) podtwardówkowy, w 7 (15,5%) podpajęczynówkowy, w 4 (8,9%) nadtwardówkowy, w 2 (4,4%) śródmózgowy, a w 1 (2,2%) dokomorowy [5].

Leczenie

Przełomem w leczeniu hemofilii było wprowadzenie do leczenia koncentratów czynników krzepnięcia VIII i IX w latach 60. XX wieku. Na przykład średnia długość życia pacjentów z hemofilią w Szwecji w latach 60. wynosiła 23 lata — 1/3 umierała z powodu epizodów ICH.

Koncentraty czynników krzepnięcia są podstawą w leczeniu hemofilii. Stosuje się leczenie substytucyjne i hamujące fibryrolizę. Leczenie substytucyjne polega na dożylnym wstrzykiwaniu koncentratu czynnika VIII w dawce od 10 do 50 j./kg mc. w zależności od lokalizacji krwawienia. W przypadku wylewów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) aktywność czynnika powinna wynosić od 80 do 100% normy.

Szczególną sytuacją podczas leczenia czynnikiem VIII jest pojawienie się inhibitora czynnika krzepnięcia; dotyczy to 15–30% pacjentów chorych na ciężką hemofilię A. Inhibitory czynnika krzepnięcia to przeciwciała, które neutralizują podawany czynnik VIII, uniemożliwiając skuteczne leczenie krwawień. Jeśli miano inhibitora wynosi mniej niż 5 jB./ml, zaleca się stosowanie większej dawki czynnika VIII, a jeśli więcej niż 5 jB./ml, zaleca się podawanie koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) w dawce 50–100 j./kg mc. co 8 do 12 godz. lub rekombinowany aktywowany koncentrat czynnika VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) w dawce 90 µg/kg mc. co 2–4 godz. [14].

U chorych na ciężką hemofilię poza leczeniem krwawień wykorzystuje się leczenie profilaktyczne, czyli planową substytucję czynnika VIII. Leczenie profilaktyczne dzielimy na profilaktykę pier-

wotną (przed wystąpieniem istotnych krwawień dostawowych) oraz wtórną (przy pojawieniu się nawracających krwawień do określonego stawu). Ponadto wyróżniamy profilaktykę okołozabiegową, stosowaną u pacjentów niezależnie od stopnia ciężkości hemofilii [14, 15].

U pacjentów z hemofilią powikłaną obecnością inhibitora czynnika krzepnięcia próbuje się uzyskać tak zwaną tolerancję immunologiczną wobec czynnika VIII. Można ją osiągnąć poprzez regularne dożylnie wstrzyknięcia koncentratu czynnika VIII [16].

W przypadku pacjentów, u których nie udało się uzyskać stanu tolerancji immunologicznej lub u których występują częste krwawienia, w tym krwawienia zagrażające życiu, wskazana jest profilaktyka długoterminowa za pomocą BPA. W październiku 2006 roku międzynarodowy panel ekspertów zalecił stosowanie profilaktyki za pomocą aPCC u wszystkich pacjentów z inhibitorem, którzy przebyli ICH [16, 17].

W badaniu Pro-FEIBA z udziałem 26 chorych na ciężką hemofilię typu A powikłaną obecnością inhibitora pacjenci otrzymywali przez 6 miesięcy 3 razy w tygodniu aPCC w dawce 85 j./kg, a następnie po 3-miesięcznym okresie eliminacji byli leczeni przez 6 miesięcy „na żądanie” (w przypadku wystąpienia krwawień). Podczas leczenia profilaktycznego częstość wszystkich krwawień zmniejszyła się o 62% (krwawień dostawowych — o 61%) w stosunku do okresu leczenia „na żądanie”. Leczenie to okazało się bezpieczne; nie obserwowano powikłań zakrzepowo-zatorowych [15].

W przeprowadzonym przez Antunesa badaniu porównano częstość występowania krwawień u pacjentów z hemofilią A i hemofilią B powikłaną obecnością inhibitora, leczonych profilaktycznie za pomocą aPCC w dawce 85 j./kg mc. dziennie „na żądanie”. W badaniu dowiedziono, że podczas rocznej obserwacji liczba krwawień spadła o 72,5% w grupie leczonej profilaktycznie w porównaniu z grupą chorych leczonych „na żądanie” [18].

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 63, został przywieziony w marcu 2014 roku do Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy w związku z nagłym bólem głowy oraz osłabieniem siły mięśniowej lewych kończyn. Leczono go z powodu ciężkiej postaci hemofilii typu A. Ponadto pacjent obciążony był nadciśnieniem tętniczym i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW). W młodości przebył epizod krwawienia podpajęczynówkowego, z powodu którego został poddany

operacji. U chorego wielokrotnie wystąpiły wyłewy do dużych stawów, szczególnie kolanowych i barkowego lewego, powikłane ograniczeniem ruchomości. W rodzinie pacjenta 3 młodszych braci chorowało na hemofilię.

Gdy przyjmowano pacjenta, był w stanie ogólnym średnim, zgłaszał ból głowy, był wydolny krążeniowo-oddechowo, bez zaburzeń przytomności, 15 punktów w skali GCS (*Glasgow Coma Scale*). W badaniu neurologicznym podczas przyjęcia stwierdzono porażenie połowicze lewostronne oraz niedowidzenie połowicze lewostronne.

Natychmiast rozpoczęto dożylnie podawanie koncentratu czynnika VIII w dawce 50 j./kg co 12 godz. (pacjent ważył ok. 70 kg). Włączono leczenie przeciwbrzękowe, przeprowadzono konsultację hematologiczną. W badaniu TK uwidoczniło się rozległe ognisko krwotoczne w okolicy ciemieniowo-skroniowej prawej wielkości 65 × 45 mm z obrzękiem prawej półkuli mózgu i przemieszczeniem struktur pośrodkowych o 12 mm (ryc. 1).

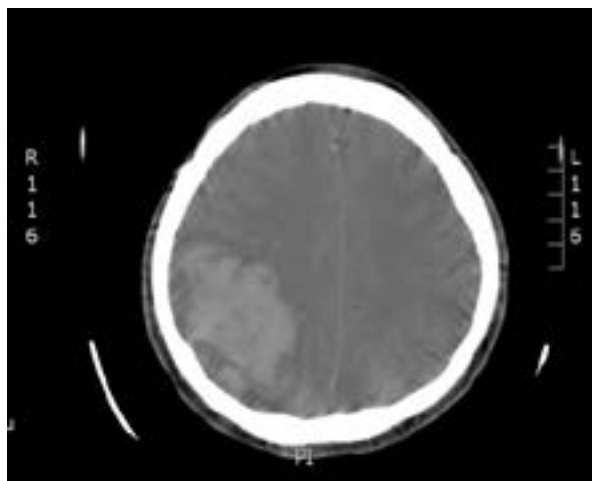
W badaniach laboratoryjnych czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) wynosił 99,6 s.

W 1. dobie hospitalizacji aktywność czynnika VIII wynosiła 85,3%, jednak pojawił się inhibitor czynnika VIII w niskim mianie 1,3 jB./ml. W związku z tym po konsultacji telefonicznej z hematologiem z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie zwiększono dawki koncentratu czynnika VIII do 4000 j. co 12 godz. Zalecono ponowną konsultację za 4 dni, po kontrolnym badaniu TK głowy, jednocześnie kontynuowano leczenie przeciwbrzękowe. Stan pacjenta był stabilny, nie występowały zaburzenia przytomności, utrzymywało się jednak porażenie połowicze lewostronne.

W kontrolnym badaniu TK głowy, wykonanym w 7. dobie hospitalizacji, stwierdzono powiększenie ogniska krwotoczego w porównaniu z momentem wyjściowym, utrzymujący się obrzęk mózgu z przesunięciem struktur pośrodkowych, bez zmniejszenia się ogniska krwotoczego. Po kolejnej konsultacji telefonicznej z ośrodkiem specjalistycznym zdecydowano o włączeniu do leczenia BPA. Zaczęto podawać rFVIIa w dawce 90 µg/kg mc. co 4 godz.

W 10. dobie hospitalizacji ponownie oznaczono poziom czynnika VIII. Wynik: 122,7% normy, miano inhibitora — 1,6 jB./ml.

Po 2 tygodniach leczenia (14. doba hospitalizacji) w kontrolnym badaniu TK stwierdzono zmniejszenie ogniska krwotoczego do 60 × 40 mm z utrzymującym się przesunięciem struktur pośrodkowych o 10 mm i obrzękiem prawej półkuli



Rycina 1. Badanie z 12 marca 2014 roku. W okolicy ciemieniowo-skroniowej prawej nieregularne ognisko krwotoczne o wymiarach 65 × 45 mm z obrzękiem prawej półkuli mózgu i przemieszczeniem struktur pośrodkowych na stronę lewą

Figure 1. CT-scan — 12 March 2014. In the right parieto-temporal area of the brain there is an irregular haemorrhage (65 × 45 mm) with edema of the right hemisphere of the brain and displacement of structures to left side

mózgu. Po konsultacji z Instytutem Hematologii i Transfuzjologii zmieniono leczenie na preparat aPCC w dawce 4000 j. co 8 godz.

Stan ogólny pacjenta był stabilny, a neurologiczny stopniowo się poprawiał. W 14. dobie hospitalizacji odnotowano ślad ruchu w kończynie dolnej lewej. W wyniku dalszej rehabilitacji systematycznie rosła siła mięśniowa kończyn lewych. Po 3 tygodniach pacjent chodził z asekuracją dwóch terapeutów, a po 5 tygodniach podejmował próby samodzielnego chodzenia z podpórką dwukołową. Rehabilitację utrudniała artropatia w stawach kolanowych.

Po 4 tygodniach od przyjęcia wykonano kolejne badanie TK głowy, które wykazało zmniejszenie ogniska krwotoczego do 25 × 48 mm (ryc. 2). Dawkę preparatu aPCC zredukowano do 2 × 4000 j./dobę. Po 7 tygodniach hospitalizacji pacjenta przekazano do Kliniki Rehabilitacji w Bydgoszczy w celu dalszego leczenia usprawniającego. Podczas wypisu chory był w stanie ogólnym dobrym z niewielkim niedowładem połowicznym lewostronnym i chodził z pomocą podpórki dwukołowej.

Obecnie pacjent przebywa w domu, chodzi samodzielnie, wspomagając się kulą łokciową. Znajduje się pod stałą kontrolą hematologiczną i neurologiczną. Nadal poddawany jest rehabilitacji.



Rycina 2. Badanie z 8 kwietnia 2014 roku. W okolicy ciemieniowej prawej ognisko krwotoczne w okresie ewolucji o wymiarach 25 × 48 mm, otoczone strefą obrzęku i hemolizy brzeżnej

Figure 2. CT-scan — 8 April 2014. In the right parietal area of the brain there is a haemorrhage during evolution (25 × 48 mm) surrounded by a zone of edema and marginal haemolysis

Podsumowanie

Krwotok śródczaszkowy to jedna z najczęstszych przyczyn śmiertelności u pacjentów z hemofilią. Pod względem lokalizacji do najczęstszych krwotoków śródczaszkowych należą kolejno: krwotok podtwardówkowy, śródmózgowy, podpajęczynówkowy i nadtwardówkowy [12, 13]. U osób dorosłych częściej dochodzi do krwotoków śródmózgowych, natomiast u dzieci — do podtwardówkowych lub podpajęczynówkowych, co wiąże się z większą częstością urazowych ICH. W przypadku osób dorosłych chorych na hemofilię duże znaczenie mają także inne czynniki ryzyka wystąpienia epizodów ICH, takie jak nadciśnienie tętnicze czy współistniejąca małopłytkowość. Autorzy większości analiz podkreślają, że epizody ICH częściej pojawiają się u pacjentów zakażonych HIV oraz u pacjentów z inhibitorem czynników krzepnięcia.

Opisany przypadek mężczyzny z przebyłym krwotokiem śródczaszkowym stanowi przykład skutecznego leczenia zachowawczego u pacjentów z hemofilią po epizodzie ICH. U takich chorych zasadnicze znaczenie ma możliwie szybka substytucja czynników krzepnięcia oraz włączenie rehabilitacji. W przypadku pojawienia się inhibitora czynnika VIII pacjenta należy leczyć za pomocą BPA.

Piśmiennictwo

1. Ministerstwo Zdrowia. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2012–2018”. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/program_hemofilia_29092011.pdf. Dostęp 20.02.2015.
2. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Kraków: Wyd. Medycyna Praktyczna, 2003; 1571–1573.
3. Dane Instytutu Hematologii i Transfuzjologii z dnia 1.07.2011. <http://www.ihit.waw.pl/>. Dostęp 20.02.2015.
4. Nelson J.M.D., Maeder M.A., Usner D. i wsp. The Hemophilia Growth and Development Study Prevalence and incidence of intracranial hemorrhage in a population of children with haemophilia. *Haemophilia* 1999; 5: 306–312.
5. Antunes S.V., Vicari P., Cavalheiro S., Bordin J.O. Intracranial haemorrhage among a population of haemophilic patients in Brazil. *Haemophilia* 2003; 9: 573–577.
6. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część I: Zasady postępowania w hemofilii A i B. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39: 537–564.
7. Ghosh K., Nair A.P., Jijina F. i wsp. Intracranial hemorrhage in severe haemophilia: prevalence and outcome in a developing country. *Haemophilia* 2005; 11: 459–462.
8. Rolf C.R. Ljung, Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B, *British Journal of Haematology* 2007; 140: 378–384.
9. Mishra P., Naithani R., Dolai T. i wsp. Intracranial haemorrhage in patients with congenital haemostatic defects. *Haemophilia* 2008; 14: 952–955.
10. Quinones-Hinojosa A., Gulati M., Singh V., Lawton M.T. Spontaneous intracerebral hemorrhage due to coagulation disorders. *Neurosurg. Focus* 2003; 15: E3.
11. Silverstein A. Intracranial bleeding in hemophilia. *Arch. Neurol.* 1960; 3: 141–157.
12. de Tezanos Pinto M., Fernandez J., Perez Bianco P.R. Update of 156 episodes of central nervous system bleeding in hemophiliacs. *Haemostasis* 1992; 22: 259–267.
13. Nuss R., Soucie J.M., Evatt B. Changes in the occurrence of and risk factors for hemophilia-associated intracranial hemorrhage. *Am. J. Hematol.* 2001; 68: 37–42.
14. Windyga J. Profilaktyka krwawień u chorych na hemofilię A powikłaną inhibitorem czynnika VIII. *Hematologia* 2011; 2: 311–317.
15. Leissinger C., Gringeri A., Antmen B. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1684–1692.
16. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II: Zasady postępowania w hemofilii A i B powikłanej inhibitorem. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39: 565–579.
17. Valentino L.A., Carcao M., Mathew P. i wsp. The application of bypassing-agent prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors: a meeting report. *Haemophilia* 2009; 15: 959–965.
18. Antunes S.V., Tangada S. i wsp. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimen with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2013; 19: 1–8.