

Zabiegi operacyjne u chorego z nabytą hemofilią A w przebiegu choroby nowotworowej — opis przypadku

Surgical procedures in a patient with acquired haemophilia A associated with neoplastic disease — a case study

Klaudia Zawilska, Janusz Zawilski

Centrum Diagnostyczno-Lecznicze INTERLAB w Poznaniu

Streszczenie

Nabyta hemofilia A (AHA) to choroba o etiologii autoimmunizacyjnej, której istotą jest nagłe pojawienie się autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII, określanym mianem krążącego antykoagulantu i powodujących poprzez inaktywację czynnika VIII wystąpienie skazy krwotocznej, często o gwałtownym przebiegu. Zaburzenie to może dotyczyć obu płci i jest obserwowane u pacjentów z nieobciążonym wywiadem, także rodzinnym, w kierunku skaz krwotocznych. Do chorób predysponujących do wystąpienia AHA należy między innymi choroba nowotworowa.

W niniejszym artykule autorzy przedstawiają przypadek 63-letniego pacjenta, u którego rozpoznano AHA w przebiegu gruczolakoraka jelita grubego. Chory przebył hemikolektomię prawostronną z wyloniem ileostomii, powikłaną stanem septycznym. Cztery miesiące po zabiegu wystąpił u niego masywny krwotok spowodowany próbą założenia kontaktu centralnego do lewej żyły podobojczykowej. Pacjent otrzymał wówczas 12 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), 11 jednostek świeżo mrożonego osocza (FFP) i 8 mg preparatu NovoSeven. W badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę: wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), niedokrwistość normocytarna, wykładniki niewydolności nerek. Pacjenta operowano ze wskazań życiowych, usunięto krwiak i podano kolejne jednostki KKCz, FFP, koncentratu krwinek płytkowych (KKP) oraz preparatu Octaplex. Po 5 dniach chory wymagał rewizji rany z powodu powiększania się krwiaka. Czas APTT ulegał dalszemu znacznemu wydłużeniu. Dopiero wówczas rozpoznano nabytą hemofilię. Aktywność czynnika VIII wynosiła 0%, a miano inhibitora — 32 jB. Wdrożono leczenie aktywowanym kompleksem czynników zespołu protrombiny (aPCC) FEIBA oraz prednizonem i cyklofosfamidem, uzyskując poprawę stanu klinicznego. W badaniu kontrolnym po 2 miesiącach stwierdzono remisję. W ciągu dalszej, 13-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono nawrotu choroby. Retrospektywnie ustalono obecność izolowanego wydłużenia APTT w badaniach laboratoryjnych 2 miesiące przed wystąpieniem ciężkiego krwotoku. Prezentowany przypadek AHA ma na celu zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia tego rzadkiego schorzenia w związku z chorobą nowotworową, a także na zagrożenie życia w przypadku zbyt późnego rozpoznania choroby i wykonywania zabiegów operacyjnych bez właściwego przygotowania pacjenta.

Słowa kluczowe: nabyta hemofilia, skaza krwotoczna, choroba nowotworowa

J. Transf. Med. 2016; 9: 125–129

Adres do korespondencji: lek. Klaudia Zawilska, ul. Wiedeńska 48, 60–683 Poznań, tel. +48 501 169 119, e-mail: klaudia.zawilska@gmail.com

Summary

Acquired Haemophilia A (AHA) is an autoimmune disease caused by the sudden onset of autoantibodies to coagulation Factor VIII (FVIII). Categorized as circulating anticoagulants, the autoantibodies bind and inhibit FVIII, leading to severe bleeding disorder in patients. AHA affects both males and females and is observed in patients with no personal or family history of hemorrhagic incidents. In many cases AHA is secondary to predisposing diseases, e.g. malignancy. In this article, the authors present the case of a 63-year-old patient with AHA associated with colorectal adenocarcinoma. The patient had undergone right hemicolectomy with a formation of ileostomy. Four months after the surgery, a massive iatrogenic haemorrhage occurred which was caused by an attempt to place a central catheter in the left subclavian vein. The patient was transfused with 12 units of packed red blood cells (RBC), 11 units of fresh frozen plasma (FFP) and 8 mg of recombinant activated factor VIIa (rVIIa — NovoSeven). Lab tests revealed APTT prolongation, normocytic anemia and indicators of kidney failure. After a life-saving surgery performed to remove the hematoma, the patient received further units of packed RBC, FFP, platelets and prothrombin complex concentrate (Octaplex). Five days after surgery, the patient required wound revision due to increasing hematoma volume. Further and significant APTT prolongation was observed and the diagnosis of acquired haemophilia was finally established — the activity of FVIII was reduced to 0% and FVIII inhibitor level was 32 BU. Treatment with activated prothrombin complex concentrate (aPCC) FEIBA was introduced and eradication of the inhibitor by immunosuppression using prednisone and cyclophosphamide was initiated simultaneously. Both resulted in the improvement of the patient's clinical condition. A follow-up examination two months later showed remission of the disease, with no signs of recurrence during 13-months of further observation. The presence of isolated prolonged APTT in the patient two months prior to the severe haemorrhage event has been determined retrospectively.

The purpose of this report is to increase the awareness of the possibility of AHA as the reason for severe bleeding in patients with malignancy, as well as to point out the life-threatening complications that can result from postponed AHA diagnosis in patients exposed to invasive procedures without the proper treatment.

Key words: acquired haemophilia, bleeding diathesis, neoplastic disease

J. Transf. Med. 2016; 9: 125–129

Wstęp

Obecność osoczowej skazy krwotocznej u pacjenta onkologicznego może nastęrczać wielu trudności. Proces diagnostyki i terapii nowotworu wiąże się często z koniecznością wykonania inwazyjnych badań i zabiegów operacyjnych, stwarzających wysokie ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych w przypadku niezapewnienia prawidłowej hemostazy. Skłonność do nadmiernych krwawień w tej grupie chorych może być dodatkowo zwiększona wskutek samej choroby nowotworowej, na przykład naciekania naczyń krwionośnych przez guz, jej powikłań, takich jak sepsa prowadząca do DIC, powikłań związanych z jej leczeniem, np. małopłytkowości po zastosowaniu leków cytostatycznych, a także wskutek współwystępowania innych chorób, takich jak choroby wątroby [1].

Obecnie istnieją skuteczne metody leczenia chorych na wrodzone skazy krwotoczne, umożliwiające przygotowanie ich do interwencji w przebiegu procesu diagnostyczno-terapeutycznego choroby nowotworowej. Dostępne są wytyczne diagnostyki i leczenia hemofilii [2, 3], które uwzględniają opiekę okołoperacyjną u tych chorych [4].

Trudniejszym zagadnieniem o charakterze niewątpliwie interdyscyplinarnym jest nagłe pojawienie się skazy krwotocznej, nierzadko o ciężkim, gwałtownym przebiegu u pacjentów, u których nigdy wcześniej nie występowały jej objawy.

Nabyte osoczowe skazy krwotoczne są grupą chorób wynikających z niedoboru jednego lub wielu czynników krzepnięcia, najczęściej na drodze upośledzonego ich wytwarzania i/lub zwiększonego zużycia. Do niedoboru czynników krzepnięcia mogą prowadzić — obok niedoboru witaminy K, chorób

wątroby i uogólnionej aktywacji krzepnięcia krwi — procesy autoimmunizacyjne, skutkujące nagłym pojawieniem się inhibitorów — autoprzeciwciał przeciwko czynnikom krzepnięcia. Inhibitory wiążą się z czynnikami krzepnięcia, obniżają ich aktywność i przyspieszają ich klirens. Dotychczas opisano przypadki pojawienia się przeciwciał przeciwko wielu czynnikom krzepnięcia, jednak najczęściej spotykanym tego typu zaburzeniem jest nabyta hemofilia A (AHA, *Acquired Haemophilia A*), u której podłoża leży pojawienie się autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII [5].

Nabyta hemofilia A, w przeciwieństwie do hemofilii wrodzonej, dotyka zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Roczna zapadalność wynosi 1,48/1 mln i wzrasta wraz z wiekiem, jest to więc choroba stosunkowo rzadka, przy czym istnieje prawdopodobieństwo niedoszacowania ze względu na jej niepełną wykrywalność. Odsetek zgonów spowodowanych krwawieniem może jednak sięgać aż 8–22% [6], stąd niezmiernie ważne są szybkie postawienie diagnozy i wdrożenie terapii, a także bardzo ostrożna kwalifikacja chorych do wszelkich zabiegów inwazyjnych obejmująca analizę korzyści i ryzyka. Postać idiopatyczna stanowi 50% przypadków AHA. W pozostałych przypadkach stwierdza się predyspozycję wynikającą z pewnych określonych stanów klinicznych, takich jak okres 1–6 miesięcy po porodzie czy współistnienie chorób autoimmunizacyjnych, litych złośliwych guzów nowotworowych, nowotworów hematologicznych oraz chorób alergicznych. Wyróżnia się także AHA polekową [1]. W obrazie klinicznym dominują rozległe krwiaki podskórne, śródmięśniowe, krwawienia śluzówkowe, pooperacyjne, pourazowe, śródczaszkowe. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się izolowane, dwu-, trzykrotne wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*), przy mieszczących się w zakresie wartości referencyjnych parametrach, takich jak liczba płytek, czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*) i czas trombinowy (TT, *thrombin time*). Badaniem sugerującym obecność antykoagulantu jest test korekcji, polegający na zmieszaniu równych objętości osocza badanego z osoczem prawidłowym z następczym pomiarem APTT, który w AHA nie ulega normalizacji. Dla postawienia ostatecznego rozpoznania należy oznaczyć aktywność czynnika VIII i miano inhibitora w jednostkach Bethesda z krwi pobranej przed toczeniem preparatów krwio pochodnych [4]. Nie ma ścisłej korelacji między stężeniem czynnika VIII a ryzykiem i stopniem ciężkości krwawienia [5].

Leczenie AHA jest trójkierunkowe. Obejmuje zahamowanie krwawień stanowiących zagrożenie życia, eliminację inhibitora oraz terapię choroby podstawowej. Najskuteczniejszą metodą leczenia krwawień jest stosowanie tak zwanych *bypassing agents*, aktywujących krzepnięcie krwi z pominięciem etapu zależnego od czynnika VIII. Są nimi koncentrat rekombinowanego aktywnego czynnika VII (NovoSeven) i kompleks aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) (FEIBA) [4] — w monoterapii lub terapii łączonej. Nową opcją terapeutyczną jest koncentrat rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII (Obizur) [7]. Przetoczenia świeżo mrożonego osocza i krioprecypitatu nie znajdują zastosowania [8]. W przypadku krwawień o niewielkim nasileniu można wyjątkowo podawać koncentraty czynnika VIII w kilkakrotnie większych dawkach oraz desmopresynę, przy założeniu uzyskania aktywności czynnika VIII wynoszącej powyżej 30% normy [5]. Kolejnym elementem leczenia mającym na celu eliminację autoprzeciwciał jest stosowanie leków immunosupresyjnych, zwykle prednizonu w monoterapii lub skojarzeniu z cyklofosfamidem. Drugą linię leczenia immunosupresyjnego stanowią schematy oparte na preparatach rytuksymabu, cyklosporyny A, azatiopryny, IVIg (IgG dożylnie — dotyczy pacjentów z niskim mianem inhibitora [5]), mykofenolanu mofetilu oraz winkrystyny [9]. Skuteczność tej linii u chorych opornych na terapię pierwszoliniową wynosi około 60% [6]. Trwają badania nad skutecznością wywołania immunotolerancji, w których poza wyżej wymienionymi lekami podawane są duże dawki czynnika VIII. Remisję rozpoznaje się, gdy aktywność czynnika VIII wynosi powyżej 50%, a miano inhibitora — poniżej 0,6 jB [5]. Po uzyskaniu remisji obowiązuje dwuletni okres obserwacji, podczas którego należy monitorować aktywność czynnika VIII w określonych odstępach czasu, ponieważ szacunkowo u 20% pacjentów dochodzi do nawrotu choroby [1].

Opis przypadku

Pacjent, lat 63, został przyjęty w czerwcu 2015 r. do kliniki chirurgii naczyniowej w trybie nagłym z powodu podejrzenia uszkodzenia lewej żyły podobojczykowej podczas zakładania kontaktu centralnego. Chory był w stanie bardzo ciężkim, zaintubowany. W lutym 2015 r. przebył hemikolektomię prawostronną z wylonieniem ileostomii z powodu gruczolakoraka jelita grubego; przebieg pooperacyjny powikłany stanami gorączkowymi. Z powodu dużego krwiaka w okolicy szyi i nad-

obojczykowej po lewej stronie, który utworzył się po próbie założenia centralnego cewnika, w macierzystym szpitalu przed transportem przetoczono choremu 12 jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), 11 jednostek świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*) i 8 mg preparatu NovoSeven. Przy przyjęciu do kliniki chirurgii naczyniowej stwierdzono u pacjenta niedokrwistość normocytową (4,6 mmol/L), leukocytozę (15,92 G/L), prawidłową liczbę płytek krwi, wykładniki niewydolności nerek (kreatynina — 176,8 μ mol/L) i wykładniki zakażenia (białko C-reaktywne [CRP, *C-reactive protein*] — 73,2 mg/l; prokacytonina — 87,30 ng/ml). Czas APTT wynosił 57 s, PT i stężenie fibrynogenu mieściły się w normie. Operację wykonano ze wskazań życiowych. Rozwarto ranę w okolicy podobojczykowej lewej, usunięto krwiak, wycięto mostkowy koniec obojczyka w celu uwidocznienia żyły i tętnicy podobojczykowej, przy czym nie stwierdzono ich uszkodzenia. Następnie wolny koniec obojczyka zaopatrzono woskiem kostnym. Przetoczono 5 jednostek KKCz, 15 jednostek koncentratu krwinek płytkowych (KKP), 2 jednostki FFP i 500 jednostek koncentratu czynników zespołu protrombiny (Octaplex). Po uzyskaniu miejscowej hemostazy ranę zamknięto, pozostawiając dren. Chorego przekazano do macierzystego szpitala.

Po 5 dniach chory został ponownie przekazany do kliniki chirurgii naczyniowej z powodu powiększenia się krwiaka w obrębie szyi i klatki piersiowej po stronie lewej. W badaniach laboratoryjnych utrzymywały się nadal niedokrwistość normocytowa (4,3 mmol/L), neutrofilia (9,08 G/L), prawidłowa liczba płytek krwi, wykładniki niewydolności nerek (kreatynina — 135,1 μ mol/L; szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] — 49 ml/min), zwiększone stężenie bilirubiny (20,59 μ mol/L) przy prawidłowej aktywności aminotransferaz. Przesiewowe badania hemostazy wykazywały znaczne przedłużenie APTT (128,4 s; maksymalnie powyżej 240 s), prawidłowy PT, zwiększone stężenie fibrynogenu (583,90 mg/dL). W dniu ponownego przyjęcia dokonano rewizji rany po poprzednim zabiegu. Usunięto krwiak, uwidoczniono liczne drobne krwawienia punktowe w wielu miejscach w całej ranie, które podkłuło i skoagulowano. W ranie pozostawiono preparat hemostatyczny Surgicell Fibrilar.

Kierownik szpitalnego laboratorium zwrócił uwagę na znaczne izolowane przedłużenie APTT u pacjenta (104,5 s) i wykonał test korekcji (79,1 s — brak korekcji). Następnie oznaczono aktywność czynnika VIII (0%) i miano inhibitora (32 jB),

co stanowiło podstawę do rozpoznania nabytej hemofilii. Pacjentowi włączono aPCC — preparat FEIBA w dawce 100 j./kg co 12 godzin, dzięki czemu uzyskano szybkie ustąpienie krwawień. W celu eradykacji inhibitora zastosowano leki immunosupresyjne: prednizon (1 mg/kg/d.) oraz cyklofosfamid (2 mg/kg/d.). Jednocześnie udało się opanować zakażenie, ustąpiły wykładniki niewydolności nerek i stan ogólny chorego uległ znaczącej poprawie. Podczas drugiej hospitalizacji pacjent otrzymał 18 jednostek KKCz oraz 140 tys. jednostek preparatu FEIBA. Ze szpitala został wypisany po 2 tygodniach w stanie ogólnym dobrym do dalszego leczenia ambulatoryjnego. Czas APTT przed wypisaniem wynosił 98,4 s, aktywność czynnika VIII — 0%, a miano inhibitora — 64 jB.

W kontrolnym badaniu we wrześniu 2015 roku poza niewielką niedokrwistością (hemoglobina [Hb] — 7,5 mmol/l) obraz krwi był prawidłowy; zwracało uwagę znacznie zwiększone stężenie ferrytyny w osoczu (2629 μ g/l), które wiązano z masywnymi toczeniami KKCz. Czas APTT był w normie, aktywność czynnika VIII wynosiła 81,8%, a miano inhibitora czynnika VIII — poniżej 0,6 jB. Zaprzeszono stosowania leków immunosupresyjnych. Chorego intensywnie rehabilitowano za pomocą ćwiczeń oddechowych, elementów terapii manualnej, terapii tkanek miękkich, energizacji mięśni oraz ćwiczenia na bieżni antygravitacyjnej Alter G (3 razy w tygodniu), przez co uzyskano poprawę stanu ogólnego, a także wydolności oddechowej i kondycji fizycznej. Terapii poddano także rozległą bliźnię pooperacyjną na ścianie klatki piersiowej. W ciągu dalszej 13-miesięcznej obserwacji nie doszło do nawrotu choroby nowotworowej ani nabytej hemofilii.

Podsumowanie

W przedstawionym przypadku nabyta hemofilia wystąpiła u pacjenta z chorobą nowotworową. Retrospektywnie ustalono, że przedłużenie APTT do 60 s stwierdzono u opisanego chorego już w kwietniu 2015 roku. Rozpoznanie nabytej hemofilii ustalono u chorego dopiero po założeniu wkłucia centralnego i dwóch zabiegach operacyjnych, które doprowadziły do bardzo ciężkich powikłań i zagroziły życiu pacjenta. Trudno zrozumieć, dlaczego izolowane, znaczące przedłużenie APTT nie zwróciło uwagi licznych osób odpowiedzialnych za leczenie tego pacjenta. Wcześniejsze ustalenie właściwego rozpoznania umożliwiłoby uniknięcie wielu powikłań, kolejnych zabiegów operacyjnych i prawdopodobnie toczenia bardzo dużych ilości

preparatów krwiopochodnych — KKCz, KKP i FFP. Trzeba przyznać, że opisany chory miał wyjątkowe szczęście; z nierozpoznaną nabytą hemofilią przeżył inwazyjne zabiegi chirurgiczne i związane z nimi powikłania oraz transporty między różnymi oddziałami szpitalnymi. Pewną pozytywną rolę mogło odegrać bardzo intensywne leczenie objawowe — toczenie dużych ilości KKCz i podanie przed transportem preparatu NovoSeven jako uniwersalnego środka hemostatycznego. Włączenie odpowiedniego leczenia po ustaleniu rozpoznania nabytej hemofilii przyczyniło się do uzyskania szybkiej i radykalnej poprawy stanu zdrowia pacjenta.

Wszelkie inwazyjne zabiegi u chorych na nabytą hemofilię wiążą się z dużym ryzykiem krwawień, których nierzadko nie udaje się opanować pomimo stosowania obu preparatów „omijających” — NovoSeven i FEIBA — w monoterapii albo w leczeniu skojarzonym. Stosunkowo nieliczne doniesienia wskazują na dobre wyniki podawania koncentratu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII (Obizur) u operowanych pacjentów z AHA [10]. Wskazania nawet do niewielkich zabiegów, które wiążą się z przerwaniem ciągłości tkanek, należy w tej chorobie zawsze bardzo wnikliwie rozważyć. Duże krwiaki mogą się utworzyć nawet po zastrzyku domięśniowym, punkcji szpiku lub biopsji narządowej. Zagrożeniem życia z powodu niemożliwych do opanowania krwawień może być w nabytej hemofilii każdy zabieg operacyjny [4].

Prezentowany przypadek AHA ma na celu zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia tego rzadkiego schorzenia w związku z chorobą nowo-

tworową, a także na zagrożenie życia w przypadku zbyt późnego rozpoznania choroby i wykonywania zabiegów operacyjnych bez właściwego przygotowania pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Windyga J. Skazy krwotoczne u pacjentów z chorobami nowotworowymi. *Onkologia po Dyplomie* 2015; 2: 10–16
2. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Część I: Wytyczne postępowania w hemofilii A i B niepowikłanej inhibitorem czynnika VIII i IX (wyd. zaktualizowane). *Acta Haematol. Pol.* 2016; 47: 86–114.
3. Zawilska K., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp.; Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Polskie zalecenia postępowania w rzadkich niedoborach osoczowych czynników krzepnięcia. *Hematologia* 2011; 2: 303–310.
4. Zawilska K., Krüger W., Bober M., Jurek S. Nabyta hemofilia u pacjenta z chorobą nowotworową. *OncoReview* 2012; 2: 269–273.
5. Mital A. Nabyte osoczowe skazy krwotoczne. W: Robak T., Warzocha K. (red). *Hematologia. Via Medica, Gdańsk* 2016: 490–506.
6. Podolak-Dawidziak M. Nabyte inhibitory czynników krzepnięcia w chorobach nowotworowych. *Oncol. Clin. Pract.* 2013; 9: 102–105.
7. Burness C.B., Scott L.J. Susoctocog Alfa: a review in acquired haemophilia A. *Drugs*: doi 10.1007/s40265-016-0576-1.
8. Windyga J. Nabyta hemofilia. *J. Transf. Med.* 2010; 3: 131–132.
9. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A. *Med. Prakt.* 2011; 10: 42–51.
10. Kruse-Jarres R., St-Louis J., Greist A. i wsp. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2015; 21: 162–170.