




Diagnostyka laboratoryjna nabytego inhibitora czynnika XI

Teresa Iwaniec¹ , Joanna Zdziarska² , Tomasz Sacha¹ 

¹Katedra Hematologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

²Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego, Kraków

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Iwaniec T, Zdziarska J, Sacha T. Laboratory work-up/diagnostics of acquired factor XI inhibitor. J Trans Med 2022; 15 (1): 49–52.
 DOI: 10.5603/JTM.2022.0004.

Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

Nabyte niedobory czynników krzepnięcia są związane z obecnością autoprzeciwciał hamujących, które najczęściej skierowane są przeciwko VIII czynnikowi krzepnięcia, powodując nabytą hemofilię A. Inhibitory czynników krzepnięcia zwykle powodują nieprawidłowości w przesiewowych testach krzepnięcia [czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) i/lub czas protrombinowy (PT)]. Przedstawiono przypadek 82-letniej kobiety, która została skierowana do hematologa z powodu izolowanego wydłużenia aPTT w trakcie kwalifikacji do planowego zabiegu. Wywiad krwotoczny obecnie i w przeszłości był ujemny. Aktywności czynników krzepnięcia VIII, IX, XI, XII zmierzone przy użyciu jednostopniowej metody koagulometrycznej były obniżone. Test Bethesda (w modyfikacji Nijmegen) wykazał obecność inhibitora czynnika XI w mianie 22,1 BU/ml. Nie stwierdzono obecności autoprzeciwciał przeciwko czynnikom krzepnięcia VIII, IX i XII: miana inhibitora dla wszystkich były poniżej 0,6 BU/ml. U pacjentki rozpoznano nabytą hemofilię C (z obecnością autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia XI).

Słowa kluczowe: izolowane przedłużenie aPTT, nabyta hemofilia, nabyty niedobór czynników krzepnięcia, hemofilia C, czynnik XI krzepnięcia

J. Transf. Med. 2022; 15: 53–56

Wstęp

Nabyte niedobory czynników krzepnięcia są związane z obecnością autoprzeciwciał wpływających na funkcję i/lub zwiększających klirens białek działających na różnych etapach kaskady krzepnięcia. Najczęściej skierowane są przeciwko czynnikowi krzepnięcia VIII (FVIII, *factor VIII*), powodując nabytą hemofilię A (AHA, *acquired haemophilia A*). Mogą się pojawić u osób z rozpoznaną chorobą autoimmunologiczną lub nowotworem, a także u kobiet w ciąży. Inhibitory czynników krzepnięcia (z wyjątkiem tych skierowanych przeciwko czynnikowi von

Willebranda i czynnikowi XIII) zwykle powodują nieprawidłowości w przesiewowych testach krzepnięcia [czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) i/lub czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*)] [1].

Nabyta hemofilia A to rzadkie zaburzenie układu krzepnięcia, które występuje u pacjentów bez krwawień w wywiadzie. W połowie przypadków ma charakter idiopatyczny, ale AHA może być również wtórna do chorób autoimmunologicznych, dermatologicznych lub onkologicznych. Około 10% przypadków innych niż idiopatyczne występuje w przebiegu choroby nowotworowej (może wyprze-

Adres do korespondencji: dr n. med. Teresa Iwaniec, Katedra Hematologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel: (+48 12) 424 76 00; faks: (+48 12) 424 74 26, e-mail: teresa.iwaniec@uj.edu.pl

Artykuł jest dostępny bezpłatnie na podstawie licencji Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) umożliwiającej jego pobranie oraz udostępnianie pod warunkiem wskazania autorstwa i wydawcy. Niedopuszczalne jest wprowadzanie jakichkolwiek zmian lub wykorzystanie komercyjne bez zgody wydawcy.

dzać rozpoznanie, stanowiąc niezwykle rzadki zespół paraneoplastyczny) [2]. Inhibitory przeciwko pozostałym czynnikom krzepnięcia, w tym również te skierowane przeciwko czynnikowi XI (FXI, *factor XI*), opisywane są znacznie rzadziej, głównie u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy [3], reumatoidalne zapalenie stawów [4], choroba Crohna [5], błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek [6] oraz w połączeniu z nowotworami złośliwymi [7, 8]. Nabyty niedobór czynnika XI opisano również u pacjenta z zakażeniem koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*) [9]. Ryzyko epizodów krwawienia u pacjentów z niedoborem FXI jest stosunkowo niskie, a korelacja między aktywnością czynnika a objawami klinicznymi jest bardzo słaba. W większości przypadków epizody krwotoczne są wywoływane urazami lub zabiegami chirurgicznymi [10]. Diagnostyka laboratoryjna AHA wymaga dostępu do specjalistycznego laboratorium. Zwykle obserwuje się 2–3-krotne wydłużenie aPTT. Aktywność czynnika VIII w większości przypadków spada poniżej 15%. W testach mieszania stwierdza się brak korekcji aPTT po trwającej 1–2 godziny inkubacji osocza pacjenta z taką samą objętością osocza prawidłowego. Aby potwierdzić rozpoznanie AHA, należy wykonać pomiar aktywności FVIII oraz test Bethesda (w modyfikacji Nijmegen), za pomocą którego wykrywa się obecność przeciwciał neutralizujących FVIII (BU/ml) [2].

Opis przypadku

Przedstawiono przypadek 82-letniej kobiety, która została skierowana do hematologa z powodu nieprawidłowych wyników aPTT (49 s i 68 s, norma: 25,0–33,5 s) w trakcie kwalifikacji do planowego zabiegu usunięcia zaćmy. Pozostałe badania: czas protrombinowy (PT), stężenie fibrynogenu, czas trombinowy (TT, *thrombin time*) oraz morfologia krwi były prawidłowe. Wywiad krwotoczny obecnie i w przeszłości był ujemny, nie stwierdzono powikłań krwotocznych po operacji ginekologicznej, endoprotezoplastyce obu kolan oraz ekstrakcji zęba. U pacjentki zdiagnozowano wcześniej nadciśnienie, cukrzycę oraz depresję. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji mierzono, stosując dwa odczynniki o różnej wrażliwości na obecność antykoagulantu toczeniowego (LA, *lupus anticoagulant*): Actin FSL (wrażliwy na LA) i Actin FS (niewrażliwy na LA). Uzyskano nieprawidłowe wyniki dla obu odczynników (odpowiednio 40,8 s

i 38,6 s). Aktywność czynników krzepnięcia VIII, IX, XI i XII, oceniana jednostopniowym testem koagulometrycznym (jako modyfikacja aPTT z Actin FS), zmniejszyła się odpowiednio do: 26,6%, 9,9%, 11,4% i 34,3% (patrz tab. 1). Aktywność czynników VIII i IX oceniana za pomocą testu chromogennego mieściła się w zakresie wartości prawidłowych: odpowiednio 155,8% i 102,7%. Wykluczono obecność antykoagulantu toczeniowego, przeciwciał antykardiolipinowych oraz przeciwko β 2-glikoproteinie I w klasie IgG i IgM. W badaniu kontrolnym wykonanym po 2 tygodniach uzyskano podobne wyniki: aPTT był przedłużony z obydwoma odczynnikami; aktywność czynników VIII, IX, XI i XII oceniana metodą jednostopniową zmniejszyła się odpowiednio do 33,5%, 13,4%, 12,6% i 34,7%; aktywności czynników VIII i IX w metodzie chromogennej były prawidłowe: odpowiednio 160,8% i 120,7%. W teście Bethesda (w modyfikacji Nijmegen) stwierdzono obecność inhibitora czynnika XI w mianie 22,1 BU/ml. Nie stwierdzono obecności autoprzeciwciał przeciwko czynnikom krzepnięcia VIII, IX i XII: miana inhibitora dla wszystkich były poniżej 0,6 BU/ml. U pacjentki rozpoznano nabytą hemofilię C (z obecnością autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi krzepnięcia XI). Wszystkie testy przeprowadzono przy użyciu odczynników firmy Siemens (Erlangen, Niemcy) i analizatora BCS XP (Siemens, Erlangen, Niemcy). Przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwko β 2-glikoproteinie I w klasie IgG i IgM oceniano przy użyciu zestawów immunoenzymatycznych Quanta Lite ACA IgG/IgM oraz Quanta Lite α 2GPI IgG/IgM (Inova Diagnostics, San Diego, USA).

Chora była leczona prednizonem w dawce 0,5 mg/kg mc., zredukowanej z powodu wieku i chorób współistniejących. Po 8-tygodniowym leczeniu stwierdzono wzrost aktywności FXI do 25%, a także normalizację aktywności FVIII, FIX i FXII. Tolerancja prednizonu była zła: chora uskarżała się na osłabienie, zawroty głowy oraz zaostrzenie depresji i cukrzycy (konieczność wdrożenia terapii insuliną). W trakcie obserwacji nie pojawiły się żadne objawy krwotoczne, dlatego zdecydowano się na zmniejszenie dawki, a następnie na odstawienie steroidoterapii. Pacjentka otrzymała pisemną informację o potencjalnym ryzyku krwawienia i konieczności pilnego podania rekombinowanego aktywnego czynnika VII w przypadku istotnego krwawienia. W kolejnych 15 miesiącach obserwacji nie stwierdzono powikłań krwotocznych. Aktywność czynnika XI stopniowo spadała do 11%. Miano inhibitora FXI wynosi obecnie 15 BU/ml.

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych

Badanie	I wizyta Wynik	II wizyta Wynik	Norma
PT (s)	11,0	11,3	9,8–12,1
PT (INR)	1,00	1,10	0,85–1,15
aPTT FSL (s)	40,80	40,30	25,0–33,5
aPTT FS (s)	38,60	38,80	23,0–31,0
TT (s)	18,3	19,00	14,0–21,0
Fibrynogen (metoda Claussa, g/l)	2,9	2,8	1,8–3,5
Czynnik VIII (%)	26,6	33,50	50–150
Czynnik IX (%)	9,9	13,40	50–150
Czynnik XI (%)	11,4	12,6	50–150
Czynnik XII (%)	34,30	34,7	50–150
Czynnik VIII, metoda chromogenna (%)	155,80	160,8	50–150
Czynnik IX, metoda chromogenna (%)	102,7	120,7	50–150
Inhibitor czynnika VIII (UB/ml)		< 0,6	
Inhibitor czynnika IX (UB/ml)		< 0,6	
Inhibitor czynnika XI (UB/ml)		22,1	
Inhibitor czynnika XII (UB/ml)		< 0,6	
Antykoagulant toczniowy	Ujemny	Ujemny	Ujemny
Przeciwciała antykardiolipinowe IgG (GPL)	3,00		0,0–15,0
Przeciwciała antykardiolipinowe IgM (MPL)	6,36		0,0–12,0
Przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie I IgG (SGU)	1,06		0,0–20,0
Przeciwciała przeciwko β 2-glikoproteinie I IgM (SGU)	1,90		0,0–20,0

PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; aPTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; TT (*thrombin time*) — czas trombinowy

Dyskusja

Izolowane wydłużenie aPTT może być związane z obecnością heparyny niefrakcjonowanej, antykoagulantu toczniowego oraz wrodzonymi lub nabytymi niedoborami czynników krzepnięcia VIII, IX, XI, XII. Aby odróżnić izolowany niedobór jednego z czynników krzepnięcia od obecności inhibitorów, należy wykonać test korekcji (mieszania) z osoczem prawidłowym. Brak korekcji aPTT stwierdza się także w przypadku obecności antykoagulantu toczniowego, dlatego aby potwierdzić rozpoznanie AHA, konieczne jest wykonanie pomiaru aktywności czynnika krzepnięcia oraz testu Bethesda, za pomocą którego wykrywa się obecność przeciwciał neutralizujących. Czasami obserwuje się, że inhibitor jednego czynnika krzepnięcia może wpływać na pomiar aktywności pozostałych czynników, zaniżając ich aktywność (wyniki fałszywie dodatnie). Może to również nastąpić w przypadku obecności antykoagulantu toczniowego. Aby wyeliminować wpływ inhibitora lub LA na pomiar czynników krzepnięcia

w testach jednostopniowych, oznaczenia można wykonać w rozcieńczonej próbce badanej. Można też wykorzystać odczynnik do pomiaru aPTT niewrażliwy na obecność LA lub zastosować testy chromogenne (dostępne dla czynnika VIII i IX). Kliniczny przebieg nabytego niedoboru FXI jest nieprzewidywalny, aczkolwiek dostępne dane są raczej skąpe [11]. Nasze obserwacje pokrywają się z doniesieniami o bezobjawowych, okazjonalnie zdiagnozowanych przypadkach [11, 12]. Należy jednak zaznaczyć, że nasza pacjentka nie była poddawana żadnym zabiegom inwazyjnym i nie doznała urazu podczas obserwacji, dlatego nie można jeszcze określić rzeczywistego obrazu klinicznego jej choroby.

Autorstwo

TI — autor koncepcji, metod, przeprowadzenie badań, analiza danych, napisanie publikacji; JZ — kliniczna ocena pacjenta, analiza danych, ostateczna akceptacja publikacji; TS — ostateczna akceptacja publikacji.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Zdziarska J, Musiał J. Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder. *Pol Arch Med Wewn.* 2014; 124(4): 200–206, doi: [10.20452/pamw.2192](https://doi.org/10.20452/pamw.2192), indexed in Pubmed: [24658664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24658664/).
2. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020; 105(7): 1791–1801, doi: [10.3324/haematol.2019.230771](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230771), indexed in Pubmed: [32381574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381574/).
3. Bortoli R, Monticelo OA, Chakr RM, et al. Acquired factor XI inhibitor in systemic lupus erythematosus-case report and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 39(1): 61–65, doi: [10.1016/j.semarthrit.2008.03.005](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.03.005), indexed in Pubmed: [18519152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519152/).
4. Reece E. Spontaneous factor XI inhibitors. *Arch Intern Med.* 1984; 144(3): 525, doi: [10.1001/archinte.1984.00350150119031](https://doi.org/10.1001/archinte.1984.00350150119031).
5. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Passam FH, et al. Acquired inhibitors to coagulation factors in patients with gastrointestinal diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14(12): 1383–1387, doi: [10.1097/00042737-200212000-00016](https://doi.org/10.1097/00042737-200212000-00016), indexed in Pubmed: [12468962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12468962/).
6. McManus MP, Frantz C, Gailani D. Acquired factor XI deficiency in a child with membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59(1): 173–175, doi: [10.1002/pbc.23287](https://doi.org/10.1002/pbc.23287), indexed in Pubmed: [21850674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21850674/).
7. Goodrick MJ, Prentice AG, Coplestone JA, et al. Acquired factor XI inhibitor in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol.* 1992; 45(4): 352–353, doi: [10.1136/jcp.45.4.352](https://doi.org/10.1136/jcp.45.4.352), indexed in Pubmed: [1577975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1577975/).
8. Jethava Y, Alamelu J, Rangarajan S, et al. Acquired agranulocytosis and factor XI deficiency in association with thymoma. *J Clin Oncol.* 2011; 29(20): e604–e606, doi: [10.1200/JCO.2010.34.3707](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.3707), indexed in Pubmed: [21537052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21537052/).
9. Andreani G, Uscello L, Montaruli B, et al. Acquired factor XI deficiency during SARS-CoV-2 infection: not only thrombosis. *TH Open.* 2020; 4(3): e233–e235, doi: [10.1055/s-0040-1714696](https://doi.org/10.1055/s-0040-1714696), indexed in Pubmed: [32939441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32939441/).
10. Wheeler AP, Gailani D. Why factor XI deficiency is a clinical concern. *Expert Rev Hematol.* 2016; 9(7): 629–637, doi: [10.1080/17474086.2016.1191944](https://doi.org/10.1080/17474086.2016.1191944), indexed in Pubmed: [27216469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27216469/).
11. W Collins P, Chalmers E, Hart D, et al. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol.* 2013; 162(6): 758–773, doi: [10.1111/bjh.12463](https://doi.org/10.1111/bjh.12463), indexed in Pubmed: [23889317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889317/).
12. Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, et al. Autoantibodies to coagulation factors: from pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(1): 40–48, doi: [10.1016/j.autrev.2013.08.001](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.08.001), indexed in Pubmed: [23954454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954454/).