

Strokovni prispevek/Professional article

POJAV PROTITELES ZA FAKTOR VIII PRI STAREJŠEM BOLNIKU Z LAHKO OBLIKO HEMOFILIJE A

THE APPEARANCE OF THE INHIBITORS TO FACTOR VIII IN AN ELDER PATIENT WITH MILD HAEMOPHILIA A

Barbara Faganel, Peter Černelč

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2004-02-13, sprejeto 2004-03-11; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 163-4

Ključne besede: hemofilija; protitelesa; imunska toleranca; dezmozpresin

Izvleček – Izhodišča. Protitelesa za F VIII se pri bolniku z lahko obliko hemofilije zelo redko pojavijo, saj je nadomestno zdravljenje s F VIII običajno le redko potrebno. V primeru hujše poškodbe, ko je potrebno dolgotrajnejše zdravljenje s F VIII, pa se protitelesa lahko pojavijo. Tako lahka oblika bolezni postane težka in poteka s ponavljajočimi se krvavitvami.

Bolniki in metode. Pri našem bolniku z lahko obliko bolezni so se protitelesa za F VIII pojavila po daljšem nadomestnem zdravljenju subduralne krvavitve. Opisujemo ponavljajoče se krvavitve in zdravljenje teh s FEIBA in rF VIIa.

Zaključki. Za aktivno zdravljenje protiteles za F VIII se zaradi slabšega sodelovanja starejšega bolnika nismo odločili.

Key words: haemophilia; inhibitors; immune tolerance; desmopressin

Abstract – Background. The inhibitors to F VIII are unusual in case of a mild haemophilia because the replacement therapy is seldom necessary. In case of severe trauma, when prolonged replacement therapy of F VIII is needed, the appearance of the inhibitors is more frequent. The mild form of the disease becomes a severe one and the haemorrhages are frequent.

Patient and methods. In case of our patient with mild form of haemophilia, the inhibitors to F VIII developed after prolonged replacement therapy for treatment of subdural haemorrhage. In the article we describe recurrent haemorrhages and treatment of them with FEIBA and rF VIIa.

Conclusions. Due to poor compliance of an elder patient we didn't decide to treat the inhibitors for F VIII actively.

Uvod

Krvavitev pri bolniku s hemofilijo zdravimo nadomestno z rekombinantnim ali virusno inaktiviranim plazemskim F VIII (hemofilija A) oz. F IX (hemofilija B). Posledica tovrstnega zdravljenja je lahko razvoj aloprotiteles (inhibitorjev) proti faktorju VIII (1).

Protitelesa proti F VIII/IX so protitelesa razreda IgG, ki nevtralizirajo prokoagulacijsko aktivnost F VIII/IX. Pojavijo se pri 5 do 15% bolnikov s hemofilijo A (2) in pri 1 do 3% bolnikov s hemofilijo B (1), največkrat v prvih letih zdravljenja. Redkeje se pojavijo protitelesa kasneje, večinoma po intenzivnem nadomestnem zdravljenju večje krvavitve.

Na pojav protiteles vpliva več dejavnikov, med katerimi izstopajo stopnja hemofilije in s tem povezana poraba nadomestnega koncentrata faktorja, starost (v 75% se pojavijo pred dopolnjenim 30. letom starosti), genetična predispozicija (inverzija introna 22, HLA fenotip), antigenost nadomestnega zdravljenja s faktorji (rF VIII /F IX) in rasa (pogosteje med črnci) (1-3).

Prikaz bolnika

75-letnega bolnika z lahko obliko hemofilije A (F VIII 5,3%), ki je v zadnjih letih zaradi krvavitev iz dlesni, izdrtrja zob, udarca v glavo, krvavitve v stegno in koleno prejel skupno 37.786 internacionalnih enot (IE) F VIII, so marca 2002 operirali na Travmatološki kliniki KC v Ljubljani zaradi subduralnega hematoma, ki se je razvil po padcu na glavo. Trepanacijo so opravili ob nadomeščanju F VIII, tako da so vzdrževali raven F VIII na 100%. Skupno je prejel 33.500 IE F VIII. Teden dni po odpustu s Travmatološke klinike smo bolnika sprejeli na KO za hematologijo zaradi glavobola in nevrološke simptomatike z zmedenostjo in levostransko hemiparezo. CT glave je pokazal ponoven razvoj subduralnega hematoma znotraj starega. Uvedli smo nadomestno zdravljenje s F VIII za vzdrževanje hemostatske ravni F VIII na 100%. Kontrolni preskusi strjevanja krvi naslednje jutro so pokazali podaljšan aktivirani protrombinski čas (aPTČ), raven F VIII pa je bila nizka (pod 1%). Tudi nevrološka simptomatika ni izzvenela. Zaradi suma na pojav protiteles proti F VIII smo z zdravljenjem s F VIII prenehali in uvedli rekombinantni faktor VII (rF VIIa – Novoseven) v odmerku 30 µg/kg telesne mase na 3 ure. Določili smo tudi titer protiteles, ki je znašal 11 BE (Bethesda enot). Ob takem zdravljenju je klinična simptomatika počasi izzvenela. Bolnika smo po 13 dneh zdravljenja odpustili domov z navodili za izogibanje situacijam, pri katerih bi lahko prišlo ponovno do poškodbe. V naslednjih

šestih mesecih smo bolnika še sedemkrat zdravili v bolnišnici, in sicer zaradi krvavitve v desni del prsnega koša, levo zaplestje in podlaket, levo stegno, levi del prsnega koša, desno stegno ponovno levo stegno, ter levo koleno. Kot prvo pomoč na urgenci je pred sprejemom na oddelek nekajkrat prejel bolus 3500 IE F VIII. Krvavitve smo na oddelku sprva uspešno zaustavljali z rF VIIa v odmerku 30 µg/kg telesne mase sprva na 3, nato na 4 in kasneje na 6 ur do zaustavitve krvavitve. Kasneje smo prešli na zdravljenje s koncentratom aktiviranih faktorjev protrombinskega kompleksa (FEIBA) v odmerku 50–100 E/kg telesne mase/12h. Tudi s tem pripravkom smo krvavitve uspešno zaustavili. Poleg nadomeščanja faktorjev strjevanja krvi smo prizadeti del telesa imobilizirali in hladili z ledom. Po zaustavitvi krvavitve smo začeli s fizioterapijo za čim boljše povrnitev funkcije sklepa. Ob vsakem zdravljenju smo določali poleg običajnih preiskav za strjevanje krvi in ravni F VIII tudi titer protiteles.

Razpravljanje

Pojav protiteles proti F VIII/IX razreda IgG, ki zavirajo delovanje F VIII/IX, je najresnejši zaplet zdravljenja hemofilije. Pojavijo se pri hemofiliji A težke stopnje v 10–15% (2), pri hemofiliji B težke stopnje pa v 3–5% (1), največkrat v prvih letih zdravljenja.

Prisotnost protiteles proti F VIII/IX klinične slike hemofilije, tj. mesta, pogostnosti in stopnje krvavitve ne spremeni (4). Nanje pomislimo, ko krvavitve z običajnim odmerkom koncentrata F VIII/IX ne moremo zaustaviti, kajti prisotnost že 1 BE protiteles na ml krvi zmanjša koncentracijo F VIII za polovico (3).

Obnavljanje bolnikov s protitelesi proti F VIII/IX je usmerjeno na odpravo protiteles ali t.i. imunsko toleranco (IT) in zaustavljanje krvavitve.

Uspeh IT je odvisen od jakosti in vrste posameznikovega imunskega odziva, tj. titra protiteles in inhibicijskega odgovora (5). Protitelesa proti F VIII/IX se merijo s poskusi Bethesda, titri protiteles pa se izražajo v Bethesda enotah (BE). Ena BE je opredeljena kot količina protiteles, ki inaktivira polovico F VIII/IX v mešanici plazme s protitelesi in zbrane normalne človeške plazme pod posebnimi pogoji (2, 6). Bolnike razdelimo glede na titer protiteles v dve kategoriji: v tiste z velikim in tiste malim titrom inhibitorjev. Večinoma gre za visoko odzivne (t. i. high responderje), kar pomeni, da se protitelesa proti F VIII/IX pojavijo po nekaj dneh izpostavitve eksogenemu koncentratu faktorja. Odziv je hiter, z viškom v okviru enega meseca (3).

Odpravljanje protiteles proti F VIII/IX poteka po več preizkušenih načinov in je najuspešnejše, če začnemo zdraviti takoj po njihovem pojavu. Čim manj namreč dobi bolnik koncentrata F VIII po pojavu protiteles, tem hitrejši in zanesljivejši je uspeh tega postopka. Najbolj sta uveljavljena dva pristopa. Prvi pristop ali t. i. Bonnski protokol je: dajanje F VIII 100 IE/kg/12 ur do odsotnosti protiteles, kar lahko traja nekaj mesecev ali celo od enega do treh let. V tem obdobju uporabljamo za preprečitev akutnih krvavitve neaktivirani oz. aktivirani koncentrat protrombinskega kompleksa PCC/APCC. Nato dajemo F VIII naprej trikrat tedensko. Visoka cena omejuje širšo uporabo tega učinkovitega načina zdravljenja. Protokol z manjšimi odmerki F VIII (25 IE/kg vsak drugi dan) je tudi učinkovit, vendar pri velikih koncentracijah protiteles le izjemoma.

Z drugim pristopom ali tako imenovanim protokolom Malmö protitelesa proti F VIII oz. IX pri koncentraciji nad 10 BE najprej zmanjšamo z imunoadsorpcijo na protein A sefrazo, nato pa dajemo ciklofosamid per os 8–10 dni v odmerku 2–3 mg/kg telesne mase in F VIII/IX 3 tedne v odmerku za vzdrževanje ravni F VIII/IX nad 40%. Poleg tega dajemo od 4. dne še 5 dni IgG i.v. v odmerku 0,4 g/kg telesne mase. Včasih moramo več postopek čez 2–3 tedne ponoviti. Nato dajemo F VIII še preventivno 2- do 3-krat tedensko (7, 8).

Ne glede na to, ali uvedemo IT, pa je potrebno zdraviti krvavitve. Namesto zdravljenja z eksogenim F VIII/IX, ki postane pri bolnikih s protitelesi proti F VIII/IX, z izjemo tistih z zelo majhno koncentracijo, neučinkovito, uporabljamo pripravke, ki vse-

bujajo obvodne dejavnike hemostatske kaskade. To so: svinjski F VIII (Hyate-C), PCC (Proplex-T), aktivirani PCC (FEIBA) in rekombinantni F VII (Novoseven) (9).

Za svinjski koncentrat F VIII se odločimo, če koncentracija protiteles proti človeškemu F VIII presega 5–10 BE in če koncentracija protiteles za svinjski F VIII ne presega 10–15 BE (10).

Pri veliki koncentraciji oziroma veliki odzivnosti protiteles proti F VIII/IX so pri akutnih krvavitvah v sklep v 48 do 64% uspešni neaktivirani (PCC) oz. aktivirani (APCC) koncentrat protrombinskega kompleksa. Pri uporabi teh koncentratov je slabo to, da ne moremo laboratorijsko spremljati učinkovitosti hemostaze, ker ni preiskav za oceno učinkovitosti in ker obstaja nevarnost tromboze pri uporabi velikih odmerkov, predvsem pri hemofiliji B (11).

Zelo učinkovit je aktivirani rekombinantni F VII (rF VIIa), ki deluje le na mestu poškodbe in ne sproži trombemboličnih zapletov. Slaba stran pa je, da ima kratek razpolovni čas (90 min) in da tudi tu nimamo nobenih uporabnih preiskav za nadzor uspešnosti zdravljenja (12).

Poleg počitka so zelo pomembna tudi pomožna sredstva za zaustavitev krvavitve, kot so antifibrinolitiki, ter enostavni fizikalni ukrepi, kot so pritisk, led in imobilizacija (13).

Zaključki

Obnavljanje bolnika z lahko obliko hemofilije A, ki je razvil protitelesa proti F VIII, je težavna, ker bolnik svojo bolezen slabo pozna in nima izkušenj s ponavljajočimi se krvavitvami. Zagotoviti je treba, da so krvavitve do odhoda iz bolnišnice popolnoma zaustavljene in da bolnika ter svojce poučimo o drugačnem, spremenjenem poteku bolezni; prej lahka oblika hemofilije se zdaj obnaša kot težka oblika.

Pri našem bolniku se zaradi slabšega razumevanja navodil in nesodelovanja svojcev za IT nismo odločili. V poštev bi prišlo profilaktično zdravljenje po alternativnih protokolih z DDAVP (dezmozpresinom).

Akutne krvavitve smo uspešno zaustavljali z APCC oziroma rF VII ter enostavnimi fizikalnimi ukrepi, kot so hlajenje in imobilizacija. Antifibrinolitikov zaradi trombogenega učinka ob hkratni uporabi APCC nismo uporabljali.

Literatura

- Geraghty SJ BM, Haemophilia Nursing Alliance. Inhibitors: a complicating factor. Monograph, 1995.
- Aledort L. Inhibitors in hemophilia patients: current status and management. *Am J Hematol* 1994; 47: 208–17.
- Kasper CK. Treatment of factor VIII inhibitors. *Prog Hemost Thromb* 1989; 9: 57–86.
- Kasper CK. Diagnosis and management of inhibitors to factors VIII and IX. An introductory discussion for physicians. *Blood Ther Med* 2002; 3: 4–20.
- Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Kogenate Previously Untreated Study Group. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and the development of inhibitors. *N Engl J Med* 1993; 328: 453–9.
- Penner JA, Kelly PE. Management of patients with factor VIII or IX inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 1975; 1: 386–99.
- Hoyer LW. Inhibitors in hemophilia. In: Forbes CD, Aledort L, Madhok R eds. *Hemophilia*. 1st ed. Oxford Chapman in Hall, 1997: 213–27.
- Nilsson IM. Factor VIII/IX antibodies. In: Nilsson IM ed. *Hemophilia*. Stockholm: Pharmacia, 1994: 58–65.
- Challenges in the treatment of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia* 1999; Vol 5: Suppl 3: 1–9.
- Lozier JN, Santagostino E, Kasper CK et al. Use of porcine factor VIII for surgical procedures in haemophilia A patients with inhibitors. *Semin Hematol* 1993; 30: 10–21.
- Lusher JM, Blatt PM, Penner JA. Autoplex vs Proplex: a controlled double blind study of effectiveness in acute hemarthrosis in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* 1983; 62: 1135–8.
- Hedner U, Glazer S, Falch J. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Transf Med Rev* 1993; 7: 78–83.
- Aledort LM. Unexpected bleeding disorders: identification, diagnosis and management. *Hemophilia* 2000; 6: 592–4.