

Strokovni prispevek/Professional article

ZDRAVLJENJE KRVAVITEV IN PROTITELES ZA FVIII PRI BOLNIKIH S PRIDOBLENO HEMOFILIJO A

TREATMENT OF BLEEDING AND FACTOR VIII INHIBITORS IN ACQUIRED HEMOPHILIA A PATIENTS

Peter Černelč¹, Janez Tomažič²

¹ Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Klinični center, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

Prispelo 2004-02-26, sprejeto 2004-03-04; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 159-61

Ključne besede: pridobljena hemofilija A; zdravljenje; FEIBA; glukokortikoidi; ciklofosfamid

Izveček – Izhodišča. Pri pridobljeni hemofiliji A zaradi protiteles za FVIII bolnika pogosto ogrožajo obsežne krvavitve. Prikazujemo tri bolnike s hudo obliko pridobljene hemofilije A, kjer smo krvavitve uspešno zdravili s FEIBO, protitelesa pa z glukokortikoidi in ciklofosfamidom.

Rezultati. Pri 66-letnem bolniku s hematomo v steni prsne ga koša in krvavitvijo v m. iliopsoas smo ugotovili: delni tromboplastinski čas (DTČ) 50,1 s, FVIII 0,05 E/ml in titer protiteles za FVIII 22 Be (Bethesda enot)/ml. Po zdravljenju krvavitve s FEIBO, protitelesa pa z deksametazonom in ciklofosfamidom, je porasel FVIII na 0,54 E/ml, protitelesa pa so izginila 17. dan. Pri 46-letnem bolniku z napredovalim aidsom in številnimi hematomi v koži, jetrno cirozo po hepatitisu C je bilo število trombocitov $92 \times 10^9/L$, DTČ 48,2 s, FVIII 0,05 E/ml in titer protiteles za FVIII 1,7 Be/ml. Po zdravljenju krvavitve s Feibo, smo po 14 mesecih začeli zdraviti z metilprednizonom. Po 42 dneh je porasel FVIII na 0,56 E/ml, protitelesa pa so izginila. Pri 69-letni bolnici s tiroiditisom in idiopatično trombocitopenično purpuro smo ugotovili hematome v koži prsne ga koša in glutealno med zdravljenjem z metilprednizonom 16 mg/dan. Število trombocitov je bilo normalno, DTČ 48,8 s, FVIII 0,01 E/ml in titer protiteles FVIII 7,0 Be/ml. Po 330-dnevnem zdravljenju s ciklofosfamidom je porasel FVIII na 1,72 E/ml, protitelesa so izginila.

Zaključki. Zdravljenje krvavitve s FEIBO je bilo učinkovito pri vseh treh bolnikih. Zdravljenje protiteles z glukokortikoidi in ciklofosfamidom je bilo hitro učinkovito, medtem ko se je učinek ciklofosfamida pojavil kasneje.

Uvod

Protitelesa proti faktorjem koagulacije se pojavijo zelo redko, najpogosteje pa proti FVIII (1, 2). Protitelesa za endogeni FVII so avtoprotitelesa razreda IgG, najpogosteje z IgG1 ali IgG4. Usmerjena so proti prokoagulacijski aktivnosti FVIII, zelo redko pa vplivajo na druge lastnosti molekule FVIII. Pri pojavu protiteles za FVIII pa ugotavljamo velike razlike med bolniki:

Key words: acquired hemophilia A; treatment; FEIBA; glucocorticoids; cyclophosphamide

Abstract – Background. Bleeding in acquired hemophilia A patients with FVIII autoantibodies is often severe. The authors describe a successfully acquired hemophilia A treatment with Feiba, glucocorticoids and cyclophosphamide in three patients.

Results. In a 66-year patient with chest hematoma and m. iliopsoas hematoma, APTT 50.1 s, FVIII 0.05 IU/mL and inhibitors FVIII (anti-FVIII) 22 BU/ml were found. After treatment of hemorrhages with Feiba, dexamethasone and cyclophosphamide, FVIII increased to 0.54 IU/mL and no inhibitors were found on day seventeen. In a 46-year patient with advanced AIDS, multiple hematomas and liver cirrhosis after HCV infection, the platelet count was $92 \times 10^9/L$, APTT 48.2 s, FVIII 0.05 IU/mL and anti-FVIII 1.7 BU/mL. The hemorrhages were treated with FEIBA and methylprednisolone therapy was started after 14 months. After 42 days FVIII increased to 0.56 IU/mL and no inhibitors were found. In a 69-year patient suffering from thyroiditis and idiopathic thrombocytopenic purpura, extensive gluteal and chest hematomas were detected during the maintenance therapy with methylprednisolone 16 mg/day. The thrombocyte count was normal but APTT 48.8 s, FVIII 0.01 IU/mL and anti-FVIII 7.0 BU/mL was found. FVIII activity were 1.72 IU/mL and no inhibitors was noted after 330-days of treatment with cyclophosphamide.

Conclusions. The treatment with FEIBA was effective in stopping the hemorrhages. The glucocorticoids were efficient in prompt decreasing of the inhibitor titer whereas the effect of cyclophosphamide was retarded.

od različnega titra protiteles in porasta titra po zdravljenju, vrsti in obsegu krvavitve pa do odzivnosti na zdravljenje (3). Alopotelesa proti koncentratu FVIII, ki so ga prejeli za zdravljenje krvavitve, se pojavijo najpogosteje pri mlajših bolnikih s hemofilijo v 15 do 25% (4, 5). Pri nehemofilikih pa se pojavijo avtoprotitelesa za FVIII, predvsem pri odraslih, od nosečnic do starejših oseb, brez drugih bolezni ali pa sočasno z različnimi imunskimi boleznimi, kot so sistemski lupus erite-

matozus, revmatoidni artritis in miastenija gravis (2). Pogostnost pojava pridobljene hemofilije zaradi protiteles je 0,2–1 bolnik na 1 milijon prebivalcev (6). Vzrok za nastanek pridobljene hemofilije ni poznan. Opisali so spontane remisije, predvsem ko so se protitelesa pojavila po porodu ali po hudi reakciji po penicilinu (7, 8).

Pri bolnikih s hemofilijo in protitelesi za FVIII se pojavijo krvavitve predvsem v sklepe, mišice in druga mehka tkiva. Prisotnost protiteles za FVIII pa pri bolniku s hemofilijo ne poveča pogostnosti krvavitve. Pri bolnikih s pridobljeno hudo hemofilijo zaradi protiteles pa so krvavitve pogosto spontane in obsežne. Nenadoma se pojavi obsežen hematoma, makrohema-turija, retroperitonealni hematoma ali možganska krvavitev, medtem ko so krvavitve v sklepe redkeje (9).

Za predstavitev naših bolnikov smo se odločili, ker je pridobljena hemofilija pri nas zelo redka bolezen, še redkeje pa jo zasledimo v literaturi pri istem bolniku z drugimi imunskimi in avtoimunskimi boleznimi.

Prikaz bolnikov

69-letni bolnici, ki je preobčutljiva na penicilin in Primotren, so pomladi 1997 ugotovili hipokomplementarni urtikarijski vaskulitis, nekaj mesecev kasneje pa hipotirozo zaradi kroničnega tiroiditisa. Pri citološkem pregledu je bil kostni mozeg zmerno hipercelularen, neznačilen za bolezen krvi ali krvotvornih organov. Leto pozneje so jo začeli zdraviti z azatioprinom in malimi odmerki glukokortikoidov. Med zdravljenjem smo jo septembra 1999 sprejeli na Klinični oddelek za hematologijo zaradi krvavitve v kožo in sluznice. V krvni sliki smo ugotovili hudo trombocitopenijo (število trombocitov $29 \times 10^9/L$, število levkocitov $9,8 \times 10^9/L$, koncentracija hemoglobina 130 g/L). V testih hemostaze je bil delni trombotoplastinski čas (DTČ) zmerno podaljšan na 37,2 s (N 17–24 s). V kostnem mozgu so bili pri citološkem pregledu megakariociti pomnoženi, drugih sprememb ni bilo. Menili smo, da ima bolnica avtoimunsko trombocitopenično purpuro. Zvečali smo odmerke metilprednizolona na 32 mg/dan, dodali alendronat in ukini azatioprin. Po tritedenskem zdravljenju se je število trombocitov v krvi normaliziralo. Sredi oktobra istega leta smo jo ponovno sprejeli zaradi obsežnega hematoma desno glutealno in podplutb po nogah zaradi poškodb pri padcu. V krvni sliki je bila huda normocitna anemija (koncentracija hemoglobina 66 g/L, PVE 96 fL, število trombocitov $140 \times 10^9/L$, število levkocitov $10,9 \times 10^9/L$). V testih hemostaze je bil DTČ podaljšan (42,1 s), aktivnost FVIII pa močno zmanjšana (0,01 E/ml), prisotna so bila protitelesa za FVIII (7,4 Be/ml). Na osnovi teh izsledkov smo menili, da gre za pridobljeno hemofilijo A s srednjim titrom protiteles. Zaradi obsežnih hematoma smo jo zdravili s FEIBO 3500 E (50 E/kg telesne mase) dvakrat na dan tri dni. Poleg tega smo začeli zdraviti protitelesa za FVIII z ciklofosfamidom 100 mg/dan. Hematomi so se postopno zmanjšali, sveže krvavitve se niso pojavile. Kasneje smo jo do marca 2000 še trikrat sprejeli v bolnišnico zaradi večjih krvavitve v mišice udov, levo glutealno in v mišico iliopsoas. Slednje smo ponovno uspešno zdravili s FEIBO 3500 E (50 E/kg telesne mase)/dvakrat na dan šest dni. Po enajstmesečnem zdravljenju samo s ciklofosfamidom smo ugotovili odsotnost protiteles za FVIII.

66-letnemu bolniku z angino pectoris so konec oktobra 2001 ugotovili krvavitve v desno mišico iliopsoas, podplutbe v koži in akutno okužbo dihal. Sprejeli smo ga na Klinični oddelek za hematologijo. V krvni sliki smo ugotovili število trombocitov $346 \times 10^9/L$, število levkocitov je bilo $13,3 \times 10^9/L$, koncentracija hemoglobina 108 g/L. V testih hemostaze je bil DTČ podaljšan (50,1 s), aktivnost FVIII pa močno zmanjšana (0,05 E/ml), prisotna so bila protitelesa za FVIII (22,0 Be/ml). Na osnovi teh izsledkov smo menili, da gre za pridobljeno hemofilijo A z velikim titrom protiteles za FVIII. Krvavitve smo zdravili s FEIBO 4000 E (50 E/kg telesne mase) dvakrat na dan štiri dni. Poleg tega smo začeli zdraviti z deksametazonom 16 mg na dan in ciklofosfamidom 100 mg na dan. Bolečina v trebuhu je po nekaj dneh prenehala, po enem tednu je že iztegnil nogo v desnem kolku. Po sedemnajstdnevem zdravljenju z deksametazonom in ciklofosfamidom smo ugotovili odsotnost inhibitorjev za FVIII.

Pri 46-letnem bolniku, ki se je dve leti zdravil zaradi ponavljajočih se okužb pri aidsu, dekompenzirane jetrne ciroze zaradi kronične

Razpr. 1. Prikaz zdravljenja treh bolnikov s pridobljeno hemofilijo A zaradi inhibitorjev.

Table 1. The characteristics of treatment of three patients with acquired inhibitors to factor VIII.

Bolnik	Preiskave ob ugotovitvi	Zdravljenje	Preiskave po zdravljenju	Trajanje zdravljenja
Patient	Initial examinations	Treatment	Examinations after treatment	Duration of therapy
AK 69let 69 years	Tr $140 \times 10^9/L$ PTT 42,1 s PT 1,50 INR FVIII 0,01 E/ml Anti FVIII 7,4 Be/ml	Ciklofosfamid 100 mg/dan Cyclophosphamide 100 mg/day	Tr $\times 10^9/L$ PTT 20,3 s PT 1,30 INR FVIII 1,72 E/ml Anti FVIII 0 Be/ml	11 mesecev 11 months
VP 66let 66 years	Tr $346 \times 10^9/L$ PTT 50,1 s PT 1,14 INR FVIII 0,05 E/ml Anti FVIII 22 Be/ml	Ciklofosfamid 100 mg/dan, deksametazon 16 mg/dan Cyclophosphamide 100 mg/day, dexamethasone 16 mg/day	Tr $180 \times 10^9/L$ PTT 25,3 s PT 0,96 INR FVIII 0,54 E/ml Anti FVIII 0 Be/ml	17 dni 17 days
IŠ 46let 46 years	Tr $93 \times 10^9/L$ PTT 48,2 s PT 1,1 INR FVIII 0,05 E/ml Anti FVIII 1,7 Be/ml	metilprednizolon 64 mg/dan Methylprednisolone 64 mg/day	Tr $140 \times 10^9/L$ PTT 24,1 s PT 0,94 INR FVIII 0,56 E/ml Anti FVIII 0 Be/ml	23 dni 33 days

Tr - število trombocitov v krvi / platelet count, PTT - delni trombotoplastinski čas / partial thromboplastin time, PT - protrombinski čas / prothrombin time, faktor VIII / factor VIII, anti-FVIII - protitelesa za FVIII / FVIII antibodies to FVIII

ga hepatitisa C so se konec novembra 2000 pojavile številne krvavitve v kožo in sluznice. Sprejeli so ga na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja. V krvni sliki so ugotovili število trombocitov $93 \times 10^9/L$, število levkocitov je bilo $5,1 \times 10^9/L$, koncentracija hemoglobina 106 g/L. V testih hemostaze je bil DTČ podaljšan (48,2 s), aktivnost FVIII pa močno zmanjšana (0,05 E/ml), prisotna so bila protitelesa za FVIII (1,7 Be/ml). Na osnovi teh izsledkov so menili, da gre za pridobljeno hemofilijo A. Krvavitve so zdravili s FEIBO, sprva tri dni v polovičnih odmerkih, ob kasnejših krvavitvah pa s 4000 E (50 E/kg telesne mase) dvakrat na dan, enkrat pa s Proplexom v enakem odmerku 5 dni. Po treh mesecih in pol so ga začeli zdraviti z metilprednizolonom v odmerku 64 mg/dan. Po 23-dnevem zdravljenju so ugotovili odsotnost protiteles za FVIII.

Razpravljanje

Pojav avtoprotiteles za FVIII pri pridobljeni hemofiliji ima drugačen potek kot pri bolnikih s hemofilijo in aprotitelesi proti koncentratu FVIII, ki so ga prejeli za zdravljenje krvavitve. Pri teh protitelesa inaktivirajo FVIII progresivno in v neposrednem razmerju z njihovo koncentracijo, medtem ko pri pridobljeni hemofiliji poteka sprva hitra inaktivacija FVIII, nato pa se počasi vzpostavi ravnotežje, ko še zaznamo zmerno koagulacijsko aktivnost FVIII, ki pa ne zadošča za ustrezno zaščito proti krvavitvam (10). Koncentracijo inhibitorjev za človeški in svinjski FVIII izrazimo v Bethesda enotah na mililiter (Be/ml) (11).

Bolnike s pridobljeno hemofilijo seznanimo z nevarnostmi krvavitve, načini preprečevanja ter opozorimo na prepoved prejetja injekcij v mišico, uporabe zdravil, kot je acetil salicilna kislina, in podobnih, ki vplivajo na trombocitno funkcijo. Bolnike s pridobljeno hemofilijo s protitelesi za FVIII in krvavitvami začnemo običajno zdraviti z glukokortikoidi in ciklofosfamidom. Bolnike s pridobljeno hemofilijo in protitelesi za FVIII in obsežnejšimi krvavitvami, katerim po zdravljenju s koncentratu FVIII hitro poraste titer protiteles, danes najpogosteje zdravimo z rekombinantnim aktiviranim FVII (rFVIIa, NovoSeven), lahko pa tudi s koncentratom aktiviranih faktorjev protrombinskega kompleksa v odmerkih od 50 do 75 E/kg tele-

sne mase na 8, 12 ali na 24 ur. Koncentrati imajo različno količino neaktiviranih in aktiviranih faktorjev koagulacije II, VII, IX in X. Zdravljenje krvavitev je učinkovito pri 50 do 60% bolnikov s hemofilijo in protitelesi za FVIII (12). Med zdravljenjem se lahko pojavijo tromboembolični zapleti.

Bolnike s titrom protiteles od 5 do 10 Be/ml in krvavitvami lahko zdravimo s koncentratom svinjskega FVIII v odmerkih od 75 do 100 E/kg telesne mase. Protitelesa proti človeškemu FVIII se pri večini bolnikov zaradi manjše avidnosti ne vežejo na svinjski FVIII, zato je to zdravljenje v 80% učinkovito (13). Bolnike s titrom svinjskih protiteles nad 10 Be/ml in krvavitvami začnemo takoj zdraviti z rFVIIa (14). Rekombinantni aktivirani FVII se po infuziji 90 µg/kg telesne mase na 2 do 3 ure na mestu poškodbe veže s tkivnim faktorjem v kompleks, ki neposredno aktivira FX v FXa in omogoči lokalno hemostazo brez sodelovanja FVIII in FIX. Sistemske hemostaze rFVIIa ne aktivira, zato po njem skoraj ni tromboemboličnih zapletov. Protitelesa proti FVII se lahko pojavijo le pri bolnikih s pomanjkanjem FVII (15). Zaradi velike učinkovitosti, ne glede na koncentracijo protiteles in odsotnost tromboemboličnih zapletov, rFVIIa uvrščajo v zadnjih letih med najprimernejše pripravke za zdravljenje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo in protitelesi (16). Pri nas uporabljamo vse tri pripravke, izberemo najprimernejšega oziroma tistega, ki je ob krvavitvi na voljo.

Zaključki

Zdravljenje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo in protitelesi je eden najzahtevnejših in najdražjih načinov zdravljenja krvavitev pri bolnikih z motnjami hemostaze, saj zahteva poleg skrbne opredelitve motnje hemostaze in obsega krvavitev pravilno izbiro ter odmerjanje pripravka za zdravljenje krvavitev. Zdravljenje protiteles za FVIII pa je najučinkovitejše z uporabo glukokortikoidov ali pa v kombinaciji glukokortikoidov s ciklofosfamidom.

Literatura

1. Shapiro SS, Hultin M. Acquired inhibitors to the blood coagulation factors. *Semin Thromb Hemost* 1975; 1: 336–85.
2. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45: 200–3.
3. Lusher JM, Hillman CRL. The effect of inhibitors on factor assay. In: Triplett DA. *Advances in coagulation testing: Interpretation and application*. Skokie, Illinois: College of american pathologists 1986: 73–86.
4. Schwarzwinger I, Pabinger I, Korninger C, et al. Incidence of inhibitors in patients with severe and moderate hemophilia A treated with factor VIII concentrate. *Am J Hematol* 1987; 24: 241–5.
5. De Biasi R, Rocino A, Papa ML et al. Incidence of factor VIII inhibitor development in hemophilia A patients treated with less pure plasma derived concentrates. *Thromb Haemost* 1994; 71: 544–7.
- 5a. Kessler CM. An introduction to factor VIII inhibitors: the detection and quantitation. *Am J Med* 1991; 91: Suppl: 1–5.
6. Palascak JE. Autoantibodies against clotting factors. In: Lusher JM, Barnhart MI. *Acquired bleeding disorders in children: Abnormalities of hemostasis*. New York: Churchill Livingstone, 1981: 99–113.
7. Green D. Factor VIII antibodies: Immunosuppressive therapy. *Ann NY Acad Sci* 1975; 240: 389–99.
8. Kasper CK, Aledort LM, Counts RB et al. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34: 869–72.
9. Green D. The management of factor VIII inhibitors in non-hemophilic patients. *Prog Clin Biol Res* 1984; 150: 337–52.
10. Lusher JM. *Acquired inhibitors to factor VIII in non-hemophilic patients*. Princeton: Excerpta medica, 1995: 1–9.
11. Hedner U, Glazer S, Falch J. Recombinant activated FVII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders. *Trans Med Rev* 1993; 2: 78–83.
12. Morrison AE, Ludlam Ca, Kessler CM. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 1993; 81: 1513–20.
13. Kernoff PBA. Rationale and evolution of therapy with porcine Factor VIII:C. *Am J Med* 1991; 92: Suppl: 20–2.
14. Sjamsoedin LJM, Heijnen L, Mauser EP et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with haemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 1981; 305: 718–21.
15. Glazer S, Hedner U, Falch JF. Clinical update on the use of recombinant factor VII. In Aledort LM, Hoyer LW, Lusher JM et al eds. *Inhibitors to coagulation factors*. New York: Plenum, 1995: 163.
16. Feinstein DI. Inhibitors in hemophilia. In Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al. *Hematology: Basis principles and practice*. 3rd Ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1904–11.