

Maria Podolak-Dawidziak

Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Nabyte inhibitory czynników krzepnięcia w chorobach nowotworowych

Acquired inhibitors to coagulation factors in neoplastic disorders

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med.

Maria Podolak-Dawidziak

Katedra i Klinika Hematologii,

Nowotworów Krwi UM

Wyrzeże Pasteura 4, 50–367 Wrocław

Tel.: +48 (71) 784 25 76 lub 784 25 78

Faks: +48 (71) 784 01 12

e-mail: podolak-dawidziak@neostrada.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej

2013, tom 9, nr 3, 102–105

Copyright © 2013 Via Medica

ISSN 1734–3542

www.opk.viamedica.pl**STRESZCZENIE**

W pracy opisano diagnostykę i leczenie krwawień wywołanych przez nabyte autoprzeciwciała przeciw czynnikom krzepnięcia u pacjentów z chorobą nowotworową.

Słowa kluczowe: nowotwory, krwawienie, autoprzeciwciała przeciw czynnikom krzepnięcia, zahamowanie krwawienia, eradykacja inhibitora

ABSTRACT

Diagnosis and treatment of bleeding caused by acquired autoantibodies to coagulation factors in patients with neoplasms has been described.

Key words: neoplasms, bleeding, autoantibodies against coagulation factors, control of bleeding, eradication of inhibitor

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 3: 102–105

Nabyte inhibitory krzepnięcia krążą we krwi obwodowej i swoiście neutralizują czynniki krzepnięcia, prowadząc do ich niedoboru, co wywołuje różnie nasilone krwawienie. Inhibitory są autoprzeciwciałami skierowanymi przeciw własnym czynnikom krzepnięcia chorego, co różni je od alloprzeciwciał powstających w odpowiedzi na podany egzogenny koncentrat czynnika krzepnięcia.

Najczęściej obserwuje się przeciwciała skierowane przeciw czynnikowi VIII krzepnięcia (inhibitor czynnika VIII), które prowadzą do znacznego zmniejszenia aktywności czynnika VIII i wywołują nabytą hemofilię A (*acquired haemophilia A*). Zapadalność szacuje się na około 1,48/1 mln osób, ale może to być wynik zaniżony wobec niepełnej wykrywalności choroby, zwłaszcza u starszych pacjentów. Chorują mężczyźni i kobiety. Należy brać pod uwagę możliwość występowania inhibitora u chorych, u których krwawienie występuje bez oczywistego powodu, a wywiad krwotoczny jest ujemny. W europejskim rejestrze nabytej hemofilii (EACH2) u 52% chorych stwierdzono postać idiopatyczną nabytej hemofilii (bez znanego czynnika przyczynowego), u 13% wystąpiła ona w przebiegu choroby z autoimmunizacji (np. toczeń

rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy autoimmunologiczne zapalenie wątroby), u 12% w przebiegu nowotworów (guzy lite i nowotwory hematologiczne), w 8% przypadków była związana z ciążą lub pościem, w 3% wywołana stosowaniem leków (m.in. penicyliny, sulfonamidów, fenytoiny i leków immunomodulujących: interferonu alfa i fludarabiny), a u pozostałych innymi przyczynami (m.in. pęcherzyca, astma oskrzelowa, stan po przeszczepieniu narządów) [1–5].

Objawy skazy krwotocznej są zróżnicowane — od powierzchownych podbiegnięć krwawych do gwałtownych krwawień zagrażających życiu, np. śródczaszkowych, do jam ciała, z przewodu pokarmowego czy rozległych wylewów podskórnych i domięśniowych (87%). Nabyta hemofilia u około 8–22% chorych może prowadzić do zgonu [6, 7], przyczynia się do tego opóźnione rozpoznanie i podjęcie właściwego leczenia.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się izolowane przedłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*). Obecność antykoagulantu potwierdza utrzymywanie się

przedłużenia APTT w teście korekcji, polegającym na pomiarze APTT mieszaniny równych objętości osocza badanego z osoczem prawidłowym. Inhibitor powoduje zmniejszenie aktywności czynnika VIII, najczęściej do 0–15%. W nabytej hemofilii nie ma ścisłej zależności między aktywnością czynnika VIII, mianem inhibitora a nasileniem skazy krwotocznej [8].

Inhibitor czynnika VIII jest autoprzeciwciałem, należy do klasy IgG (najczęściej do podklasy IgG1 lub IgG4). W nabytej hemofilii A, odmiennie niż we wrodzonej, utrzymuje się niewielka resztkowa aktywność czynnika VIII, zaś kinetyka inhibitora jest typu 2, a nie 1.

Celem leczenia jest zahamowanie krwawienia i eliminacja inhibitora. Przy dużym krwawieniu, niezależnie od miana inhibitora i aktywności czynnika VIII, lub gdy krwawienie jest małe, ale miano inhibitora wynosi powyżej 5 j.B./ml i/lub aktywność czynnika VIII wynosi 5% lub mniej, stosuje się koncentraty omijające etap krzepnięcia zależny od udziału czynnika VIII. Należą do nich:

- rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa, *recombinant activated factor VII*) w dawce 90 µg/kg mc., podany w bolusie, początkowo co 2–3 godziny do zatrzymania krwawienia, a następnie rzadziej, co 4, 6, 8 lub 12 godzin, w zależności od potrzeby. Nie jest znana maksymalna dawka dobową. Nie niesie ryzyka przeniesienia wirusa, równolegle można stosować leczenie fibrynolityczne [9];
- osoczo pochodny koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) — stosuje się w dawce 50–100 j./kg mc. w bolusie co 8–12 godzin do zatrzymania krwawienia (maksymalna dawka dobową: 200 j./kg mc.). Należy unikać stosowania leczenia antyfibrynolitycznego, szczególnie w ciągu pierwszych 12 godzin po podaniu aPCC.

Trzeba uwzględnić brak możliwości laboratoryjnej kontroli skuteczności leków „omijających”, a preparaty te, zwłaszcza aPCC, mogą wzmacniać gotowość zakrzepową [2], co ma szczególne znaczenie u chorych na nowotwory, zwłaszcza w starszym wieku. Przy braku odpowiedzi na koncentraty omijające pomocne może być wykonanie plazmaferezy lub zastosowanie zewnątrzustrojowej immunoabsorpcji (w Polsce niedostępnej).

Gdy krwawienie jest małe, miano inhibitora wynosi poniżej 5 j.B./ml, a aktywność czynnika VIII powyżej 5%, to wyjątkowo można podjąć próbę zastosowania leków o niepewnej skuteczności, jak duże dawki koncentratu czynnika VIII lub ewentualnie desmopresyny.

Natychmiast po ustaleniu rozpoznania nabytej hemofilii należy podjąć leczenie immunosupresyjne w celu eradykacji inhibitora. Terapia immunosupresyjna zmniejsza ryzyko zgonu, ale jej stosowanie, zwłaszcza u pacjentów starszych z chorobą nowotworową i poddawanych chemioterapii, wzmacnia mielosupresję i hamuje

odpowiedź układu odpornościowego, co może prowadzić np. do sepsy.

Leczenie obejmuje dwie linie:

- pierwsza linia: prednizon (w dawce 1 mg/kg mc./d.) samodzielnie przez maksymalnie 4–6 tygodni (odpowiedź wynosi 42–70%) lub prednizon z cyklofosfamidem (w dawce 1,5–2,0 mg/kg mc./d.) także przez maksymalnie 4–6 tygodni (odpowiedź wynosi 50–84%) [7, 8];
- druga linia:
 - rytuksymab (375 mg/m² dożylnie 1 raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie) w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem immunosupresyjnym,
 - cyklosporyna (5 mg/kg mc./d. doustnie przez 6 dni, następnie 2,5–3 mg/kg mc./d. doustnie pod kontrolą stężenia leku w surowicy, które powinno wynosić 100–200 ng/ml,
 - azatiopryna 2 mg/kg mc. doustnie (dawka maksymalna 150 mg),
 - IVIg (IgG dożylnie) 0,3–0,4 g/kg mc./d. dożylnie przez 5 dni lub 1 g/kg mc./d. dożylnie przez 2 dni (nie są zalecane jako monoterapia),
 - mykofenolan mofetilu 1000 mg co 12 godzin doustnie przez co najmniej 3–4 tygodnie,
 - winkrystyna 1 mg/m² dożylnie (maksymalnie 2 mg) 1 raz w tygodniu przez 4–6 tygodni (maksymalna dawka sumaryczna 6 mg), często wraz z cyklofosfamidem i prednizonem.

Druga linia leczenia była skuteczna u około 60% chorych opornych na leczenie pierwszej linii [7].

Czasem konieczne jest przeprowadzenie immunotolerancji, np. według Programu „Budapeszt” złożonego z czynnika VIII, cyklofosfamidu i metyloprednizolonu. Przeciwciała przeciw czynnikowi VIII u chorych na nowotwory występują rzadko.

Rozpoznanie nabytej hemofilii wnikającej chorobę nowotworową może być trudne, na przykład u 71-letniego pacjenta masywna skaza krwotoczna (rozległe wylewy podskórne i nasilony krwimocz) spowodowana inhibitorem czynnika VIII wyprzedzała rozpoznanie raka gruczołu krokowego [10]. Z analizy 27 chorych wynika, że istnieje ścisły związek czasowy między rozpoznaniem choroby a wykryciem inhibitora [11].

Inna analiza obejmowała 41 opisanych przypadków nabytej hemofilii A w przebiegu 25 guzów litych (64% stanowiły gruczolakoraki umiejscowione w gruczole krokowym i płucu) i 16 nowotworów hematologicznych (głównie białaczka limfocytowa przewlekła). Średni wiek chorych wynosił 70 lat. Pełną odpowiedź na leczenie uzyskano u 70% chorych, w większości we wczesnych stadiach choroby i z mniejszym mianem inhibitora [12].

Nie potwierdzono związku między pojawieniem się inhibitora przeciw czynnikowi VIII a rodzajem nowotworu; zależność od leczenia immunomodulującego (np. interferon, fludarabina, ipilimumab) jest niejasna [12–15].

Autoprzeciwciała przeciw czynnikowi V mogą wywoływać skazę krwotoczną o różnym nasileniu, od łagodnej do groźnej dla życia. Stwierdza się przedłużenie czasu protrombinowego i APTT, które nie normalizują się po dodaniu osocza prawidłowego.

U 79-letniego pacjenta wystąpiła wznowa gruczolakoraka prostaty (leczonego przed 20 laty chirurgicznie i zachowawczo), rozpoznano naskórkowego raka policzka i podjęto radioterapię. Po 10 tygodniach wystąpiło nasilone krwawienie ze zmienionej chorobowo śluzówki policzka. Miano inhibitora czynnika V wynosiło 128 j.B./ml. Zahamowano krwawienie, podając świeżo mrożone osocze i koncentrat zespołu czynników kompleksu protrombiny. Po dalszych 12 tygodniach chory po urazie głowy doznał masywnego krwotoku mózgowego. Miano inhibitora czynnika V było mniejsze niż uprzednio i wynosiło 40 j.B./ml. Po podaniu IVIg nie stwierdzono poprawy; nastąpiła ona po leczeniu kortykosteroidami i cyklofosfamidem [16].

U chorego z rozsiałym nowotworem inhibitor czynnika V ujawnił się po leczeniu antybiotykami (aminoglikozydowymi i gentamycyną) [17]. Leczenie nasilonego krwawienia jest trudne, ponieważ inhibitor oddziałuje na powstawanie kompleksu, co ogranicza skuteczność przetaczania świeżo mrożonego osocza, aPCC czy rVIIa [18]. Korzystne może być przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (zawierają około 20% całkowitej ilości czynnika V), aPCC, rVIIa, IgG dożylnie, transfuzja wymienna osocza, immunoabsorpcja zewnątrzustrojowa.

Inhibitor przeciw czynnikowi IX jest autoprzeciwciałem, klasy IgG [19] i powoduje znaczne zmniejszenie aktywności czynnika IX. Objawy skazy krwotocznej są takie jak opisane w nabytej hemofilii A. W badaniu laboratoryjnym stwierdza się izolowane wydłużenie APTT, które utrzymuje się mimo dodania równej objętości osocza osoby zdrowej (test korekcji). Kolejnym badaniem jest pomiar aktywności czynnika IX, która jest zmniejszona, i następnie pomiar miana inhibitora. W badaniu *in vitro* aktywność czynnika IX maleje natychmiastowo, inaczej niż aktywność czynnika VIII [20]. Inhibitor czynnika IX występuje niezwykle rzadko; opisywano go w chorobie z autoimmunizacją [20, 21] i w monoklonalnej gammopatii [22]. Skuteczność leczenia immunosupresyjnego jest niepewna.

Nabyty zespół von Willebranda (AVWS, *acquired von Willebrand syndrome*) powstaje w wyniku zmniejszenia stężenia czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*) w osoczu. Częstość występowania w populacji ogólnej wynosi 0,04%. Nie ma predylekcji płci, a średnia wieku przy rozpoznaniu wynosi powyżej 60 lat. Do powstania zespołu prowadzą: zmniejszenie syntezy vWF, inhibitor przeciw vWF, powstanie kompleksów immunologicznych inhibitor-vWF, adsorpcja vWF na powierzchni komórek śródbłonna, płytek krwi i komórek nowotworowych. Nabyty zespół von Wille-

branda rozwija się głównie w przebiegu chorób z autoimmunizacją, guzów litych (gruczolakorak żołądka, rak nadnerczy), chorób limfo- i mieloproliferacyjnych [4].

Zespół AVWS charakteryzuje nagły początek, umiery wywiad krwotoczny i rodzinny. Występują objawy skazy krwotocznej skórno-śluzówkowej (krwawienia z dróg rodnych i przewodu pokarmowego) oraz nadmierne krwawienia po zabiegach operacyjnych.

Przesiewowe badania hemostazy nie wykazują odchyłań od stanu prawidłowego. Obecność inhibitora von Willebranda wykrywa się poprzez wykazanie zmniejszonej aktywności kofaktora rystocetyny w mieszaninie równych objętości osocza badanego i prawidłowego po 1–4 godzinach inkubacji w temperaturze 37°C.

Podstawowe znaczenie dla przebiegu AVWS ma remisja choroby podstawowej, np. skuteczne leczenie cytoredukcyjne w nowotworowej nadpłytkowości samoistnej. W leczeniu interwencyjnym stosuje się desmopresynę i koncentraty czynnika VIII zawierające vWF. W razie utrzymywania się krwawienia można podawać rVIIa w dawce 90 µg/kg mc. co 2–4 godziny do zatrzymania krwawienia. U chorych z AVWS przy zabezpieczaniu zabiegów operacyjnych lub porodów, a także u chorych nieodpowiadających na leczenie substytucyjne można zastosować łącznie z koncentratem cz. VIII/cz. vW także IgG dożylnie w dawce 1 g/kg mc. przez 2 dni lub 0,4 g/kg mc./d. przez 5 dni. Opisywano też skuteczność wymiennych transfuzji osocza lub zewnątrzustrojowej immunoabsorpcji.

Nabyty inhibitor przeciw czynnikowi X jest powikłaniem amyloidozy AL (pierwotnej), występuje głównie u osób powyżej 60. rż. W badaniach przesiewowych stwierdza się przedłużenie czasu protrombinowego i APTT, które korygują się po dodaniu prawidłowego osocza. W leczeniu krwawień stosuje się świeżo mrożone osocze oraz aPCC, a w razie ich nieskuteczności rVIIa [23].

Inhibitor przeciw czynnikowi XI występuje wyjątkowo, głównie w przebiegu nowotworów hematologicznych (przewlekła białaczka limfocytowa, przewlekła białaczka mielomonocytoza). W badaniach hemostazy przedłużony jest APTT, prawidłowy czas protrombinowy (PT, *prothrombin time*) i czas trombinowy. Nie ma korekcji APTT po dodaniu osocza prawidłowego. Po zabiegach występują krwawienia śluzówkowe. W leczeniu stosuje się świeżo mrożone osocze, koncentrat czynnika IX lub rVIIa, a czasem konieczne jest włączenie kortykosteroidów [24, 25].

Inhibitor czynnika XIII występuje bardzo rzadko i wiąże się z zaburzeniem regulacji układu odpornościowego. W badaniu krzepnięcia czasy APTT i PT są prawidłowe, ale nieprawidłowa jest stabilność skrzepu. Charakterystyczne są opóźnione krwawienia po zabiegach operacyjnych lub procedurach inwazyjnych, mogą wystąpić duże spontaniczne krwiaki lub krwawienia śródczaszkowe. Inhibitor czynnika XIII obserwowano u chorych na tocznia rumieniowatego układowego,

a także na inne choroby z autoimmunizacji i nowotwory układu chłonnego [26, 27]. W terapii stosuje się wymianę osocza, IVIg, koncentrat czynnika XIII i leczenie immunosupresyjne (prednizon, cyklofosfamid, rytuksymab).

Podsumowując, inhibitory czynników krzepnięcia rzadko wikłają przebieg chorób nowotworowych, ale wywoływane przez nie krwawienia stanowią poważny problem kliniczny i dlatego warto o nich pamiętać, planując diagnostykę i leczenie.

Piśmiennictwo

1. Baudo F., Collins P., Huth-Kuehne A. i wsp. Management of bleeding in acquired hemophilia A (AHA): results from the European Acquired Hemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012. Doi: 10.1182/blood-2012-02-408930.
2. Collins P.W., Percy C.L. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br. J. Haematol.* 2010; 148: 183–194.
3. Sborov D.W., Rodgers G.M. Acquired hemophilia A: a current review of autoantibody disease. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2012; 10: 19–27.
4. Chojnowski K. Nabyte skazy krwotoczne u osób w podeszłym wieku. *Acta Haematol. Pol.* 2013; 44: 135–142.
5. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A. *Med. Prakt.* 2011; 10: 42–51.
6. Morrison A.E., Ludlam C.A. Acquired haemophilia and its management. *Br. J. Haematol.* 1995; 89: 231–236.
7. Collins P.W., Hirsch S., Baglin T.P. i wsp. Acquired haemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Blood* 2007; 109: 1870–1877.
8. Huth-Kuehne A., Baudo F., Collins P. i wsp. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566–575.
9. Green D., Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb. Haemost.* 1981; 45: 200–203.
10. Kapelko-Słowik K. Nabyty inhibitor czynnika VIII w przebiegu raka prostaty u 71-letniego mężczyzny — opis przypadku. *Acta Haematol. Pol.* 2013; 44: 153–155.
11. Hauser I., Lechner K. Solid tumores and factor VIII antibodies. *Thromb. Haemost.* 1999; 82: 1005–1007.
12. Sallah S., Wan J.Y. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer* 2001; 91: 1067–1074.
13. Tiplady C.W., Hamilton P.J., Galloway M.J. Acquired haemophilia complicating the remission of a patient with high grade non-Hodgkin's lymphoma treated with fludarabine. *Clin. Lab. Haematol.* 2000; 22: 163–165.
14. English K.E., Brien W.F., Howson-Jan K., Kovacs M.J. Acquired factor VIII inhibitor in a patient with chronic myelogenous leukemia receiving interferon-alfa therapy. *Ann. Pharmacother.* 2000; 34: 737–739.
15. Delyon J., Mateus C., Lambert T. Haemophilia A induced by ipilimumab. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1747–1748.
16. Bayani N., Rugina M., Haddad-Vergnes L., Lelong F. High-titer acquired factor V inhibitor responsive to corticosteroids and cyclophosphamide in a patient with two malignant tumors. *Am. J. Hemat.* 2002; 71: 33–36.
17. Nesheim M.E., Nichols W.L., Cole T.L. i wsp. Isolation and study of an acquired inhibitor of human coagulation factor V. *J. Clin. Invest.* 1986; 77: 405–415.
18. Knobl P., Lechner K. Acquired factor V inhibitors. *Baillieres Clin. Haematol.* 1998; 11: 305–318.
19. Reisner H.M., Roberts H.R., Krumholtz S., Yount W.J. Immunochemical characterization of a polyclonal human antibody to factor IX. *Blood* 1977; 50: 11–19.
20. Lechner K. Factor IX inhibitors: Report of two cases and a study of the biological, chemical and immunological properties of the inhibitors. *Thromb. Haemost.* 1971; 25: 447–459.
21. Largo R., Sigg P., von Felton A., Straub P.W. Acquired factor-IX inhibitor in a nonhaemophilic patient with autoimmune disease. *Br. J. Haematol.* 1974; 26: 129–140, 152.
22. Pike J.M., Yount W.J., Puritz E., Roberts H.R. Immunochemical characterization of a monoclonal G4 lambda human antibody to factor IX. *Blood* 1977; 40: 1–10.
23. Lee C.A., Berntorp E.E., Hoots W.K. (red.). *Textbook of hemophilia*. Wyd. 2. Wiley-Blackwell, Great Britain, Cornwall 2010.
24. Goodrick M.J., Prentice A.G., Copplestone J.A. i wsp. Acquired factor XI inhibitor in chronic lymphocytic leukaemia. *J. Clin. Pathol.* 1992; 45: 352–353.
25. Billon S., Blouch M.T., Escoffre-Barbe M. i wsp. A case of chronic myelomonocytic leukaemia and factor XI deficiency with a circulating anticoagulant. *Haemophilia* 2001; 7: 433–436.
26. Kohler H.P., Ichinose A., Seitz R. i wsp. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 1404–1406.
27. Boehlen F., Casini A., Chizzolini C. i wsp. Acquired factor XIII deficiency: a therapeutic challenge. *Thromb. Haemost.* 2013; 109: 479–487.