

Nabyta hemofilia w przebiegu gruźlicy płuc — opis przypadku

Acquired haemophilia associated with pulmonary tuberculosis — a case report

Magdalena Dutka, Aleksandra Wądołowska, Andrzej Mital, Izabela Topolewska

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Nabyta hemofilia (NH) to rzadki rodzaj skazy osoczowej. Najczęściej rozpoznawaną jej postacią jest hemofilia A, która może mieć charakter pierwotny lub wtórny do innych chorób. Rozpoznanie wtórnej postaci zaburzeń krzepnięcia znacząco wpływa na możliwości terapeutyczne, gdyż leczenie współistniejącej choroby może doprowadzić do ustąpienia NH.

Słowa kluczowe: nabyta hemofilia, czynnik VIII, inhibitor krzepnięcia

J. Transf. Med. 2015; 8: 19–22

Summary

Acquired hemophilia is rare type of coagulation disorder. The most common variety is acquired hemophilia A, which may be primary or secondary to other diseases. Recognition of the secondary type of coagulation disorder is very important and affects the therapeutic potential, because proper treatment of the primary disease may be essential also for regression of hemophilia symptoms.

Key words: acquired hemophilia, factor VIII, coagulation inhibitor

J. Transf. Med. 2015; 8: 19–22

Wstęp

Hemofilia A to skaza osoczowa wywołana obniżeniem aktywności czynnika krzepnięcia VIII. Najczęściej ma ona charakter wrodzony. Do rzadkich przypadków należy postać nabyta choroby, spowodowana wystąpieniem przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (klasy IgG1 i IgG4) [1, 3], które upośledzają jego funkcję. Skutkuje to niską lub nieoznaczalną aktywnością białka w surowicy krwi. Jest to najczęstsza postać nabytej hemofilii. Średnią częstość zachorowań szacuje się na 1,3–1,5/milion/rok [3]. Poza kobietami w wieku rozrodczym, NH dotyczy przede wszystkim osób starszych (> 60. rż.);

częstość jej występowania wzrasta wraz z wiekiem. Z tego powodu częstość zachorowań na NH wśród osób powyżej 85. roku życia szacuje się na 14,7/milion/rok [3]. Nabyta hemofilia może mieć charakter pierwotny (ok. 50% przypadków) [2] bądź towarzyszyć innej chorobie. Najczęściej przy rozpoznaniu wtórnej postaci NH można stwierdzić obecność innego procesu (autoimmunologicznego, zapalnego, nowotworowego) lub kojarzy się ona z okresem ciąży i porodu. Przyczyną może być też stosowanie niektórych leków (penicyliny, sulfonamidy, metyldopa, fludarabina). W przeciwieństwie do hemofilii wrodzonej zachorowania na NH dotyczą zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Rozpoznanie

Adres do korespondencji: lek. Magdalena Dutka, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii GUM, ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk

NH wśród dzieci należy do przypadków kazuistycznych, co także odróżnia tę jednostkę chorobową od postaci wrodzonej. Na ogół jej przebieg jest gwałtowny i ciężki, odmienny niż we wrodzonej postaci hemofilii A. Dominują takie objawy, jak rozległe krwiaki podskórne, śródmięśniowe oraz zagrażające życiu krwawienia z przewodu pokarmowego, do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), krwawienia pooperacyjne [1–3].

Poniżej przedstawiono przypadek chorego z nabytą hemofilią A, u którego rozpoznano początkowo postać pierwotną, jednak w trakcie obserwacji stwierdzono jako prawdopodobną przyczynę zaburzeń krzepnięcia gruczołkę płuc.

Opis przypadku

Pacjent 65-letni, obciążony nadciśnieniem tętniczym, został przyjęty po raz pierwszy do Kliniki Hematologii i Transplantologii (KHIT) Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w 2013 roku ze szpitala w Sztumie z podejrzeniem NH. Chory zgłosił się do szpitala z powodu występujących od kilku miesięcy licznych nawracających, rozległych wylewów krwawych skóry i błon śluzowych jamy ustnej oraz guza tkanek miękkich szyi po stronie lewej niezwiązanego z przebyłym urazem. W wykonanych badaniach układu krzepnięcia i morfologii krwi stwierdzono: prawidłową liczbę płytek krwi — 333 G/l (zakres: 130–400 G/l), nieznaczną niedokrwistość normocytarną — 11 g/dl (zakres: 14–18 g/dl), prawidłową leukocytozę, izolowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) — 93 s (zakres: 26–37 s) i wAPTT — 2,8 (zakres: 0,8–1,2). Pozostałe parametry układu krzepnięcia mieściły się w zakresie wartości referencyjnych: PT — 10 s (zakres: 10–15 s), WPT — 115% (zakres: 80–120%), fibrynogen — 4,2 g/l (zakres: 1,8–3,5 g/l). Przeprowadzono test korekcji aPTT, który dał wynik ujemny. W badaniu ultrasonograficznym (USG) szyi uwidoczono krwiak. Z podejrzeniem NH chory został przekazany do KHIT. Dwukrotnie wykonano badania potwierdzające rozpoznanie. Poziom czynnika VIII pozostawał nieoznaczalny, poniżej 0,25% (zakres: 70–150%), stwierdzono też obecność przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi VIII w wysokim mianie powyżej 1000 jB. (nie dokonano dalszych rozcieńczeń).

Przeprowadzono badania wykluczające wtórny charakter procesu autoimmunologicznego. Na podstawie badań obrazowych (USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej — bez odchyłań),

badania przedmiotowego i oznaczenia markerów nowotworowych w surowicy krwi wykluczono chorobę nowotworową. Nie stwierdzono również towarzyszących chorób autoimmunologicznych ani zapalnych. Przez cały okres hospitalizacji mimo miernie nasilonej skazy krwotocznej występowała niedokrwistość normocytarna, bez sideropenii czy niedoboru witaminy B12 i kwasu foliowego. Wykonano biopsję szpiku kostnego, ale nie stwierdzono istotnych odchyłań w mielogramie. Rozpoznano pierwotną nabytą hemofilią A.

Podczas procesu diagnostycznego prowadzono terapię hamującą krwawienia: przez pierwsze 3 dni stosowano rekombinowany koncentrat aktywowanego czynnika VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) w dawce 270 µg/kg mc./dobę, następnie przez tydzień kontynuowano leczenie koncentratem aktywowanych czynników krzepnięcia zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*) w dawce 150 jm./kg/dobę aż do ustąpienia skazy skórno-śluzówkowej i regresji krwiaka szyi. Po potwierdzeniu rozpoznania wdrożono również leczenie immunosupresyjne (Prednison 1 mg/kg doustnie), aby wyeliminować inhibitor czynnika VIII. Uzyskano redukcję miana inhibitora do wartości 840 jB./ml. Chorego z poprawą wypisano do domu z zaleceniem kontynuacji leczenia immunosupresyjnego w warunkach ambulatoryjnych. Zabezpieczono pacjenta w 2 dawki rFVIIa do podaży w razie wystąpienia krwawienia. Podczas kolejnych wizyt kontrolnych nie obserwowano krwawienia ani obecności podbiegnięć krwawych. Mimo zastosowanego leczenia nie uzyskano dalszej redukcji miana autoprzeciwciał ani wzrostu aktywności czynnika VIII (odpowiednio 809 jm.; < 0,25%). Rozważano eskalację immunosupresji — dołączenie preparatu cyklosporyny A, jednak chory nie stawiał się na kolejne wizyty.

Ponowny incydent krwawienia z dróg moczowych i wylewów do tkanek miękkich pleców, obu kończyn dolnych i stawu kolanowego prawego wystąpił w lutym 2014 roku, co było powodem kolejnej hospitalizacji pacjenta. W wywiadzie ustalono, że chory zaprzestał zalecanego leczenia. Zastosowano ponownie skuteczne leczenie przeciwkrwotoczne rFVIIa i powrócono do leczenia immunosupresyjnego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono tym razem zmiany osłuchowe nad polami płucnymi, w badaniach laboratoryjnych — ponownie nieoznaczalny poziom czynnika VIII poniżej 0,25% oraz wzrost miana przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII do wartości wyjściowych. Zaburzeniom krzepnięcia towarzyszyła niedokrwistość z niedoboru żelaza. W badaniu RTG klatki piersiowej stwier-

dzono cienie krągłe w polu górnym płuca prawego. Rozszerzono diagnostykę obrazową (TK — obraz sugerujący zmiany swoiste), wykonano posiewy płwociny oraz bronchofiberoskopię z pobraniem popłuczyn oskrzelikowo-pęcherzykowych (BAL, *bronchoalveolar lavage* — zabieg wykonany po profilaktycznym podaniu rFVIIa). Stwierdzono dodatni Quantiferon oraz obecność materiału genetycznego, a następnie prątków *Mycobacterium tuberculosis* w hodowli BAL, co pozwoliło rozpoznać gruźlicę płuc i zweryfikować rozpoznanie zaburzeń krzepnięcia na wtórną nabytą hemofilię.

Początkowo wstrzymano leczenie immunosupresyjne i rozpoczęto leczenie przeciwgruźlicze. Po 3 miesiącach skutecznego leczenia przeciwprątkowego w uzgodnieniu z lekarzem pulmonologiem powrócono do immunosupresji cyklosporyną A (CSA). Z powodu jednoczesnego stosowania ryfamicyny stężenie CSA w surowicy krwi pozostawało na dolnej granicy normy. Od momentu wdrożenia leczenia przeciwinfekcyjnego wystąpiły kolejne 3 incydenty krwawień do tkanek miękkich, jednak sukcesywnie obserwuje się redukcję miana przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (ostatni pomiar w grudniu 2014 roku wynosił 243 jB.), wzrost aktywności czynnika VIII (ostatni pomiar w grudniu 2014 roku wynosił 3,4%) i ustąpienie klinicznych objawów skazy krwotocznej. Chory kontynuuje leczenie skojarzone: przeciwgruźlicze (dwulekowe) oraz immunosupresyjne.

Dyskusja

Omówiony przypadek pacjenta doskonale odpowiada charakterystyce epidemiologicznej NH, natomiast objawy chorobowe i przebieg kliniczny nieco odbiegały od standardowego obrazu choroby. Objawy najczęściej pojawiają się nagle pod postacią bardzo nasilonych zaburzeń krzepnięcia, głównie jako samoistne lub pourazowe wylewy i podbiegnięcia krwawe, krwiaki skóry, tkanek miękkich, mięśni oraz krwawienia śluzówkowe. Rzadko obserwuje się masywne krwotoki czy wylewy dostawowe. Wywiad zwykle jest krótki (kilkutygodniowy), a nie — jak w przypadku opisanego pacjenta — kilkumiesięczny. Opóźnione rozpoznanie było spowodowane miernie nasilonymi objawami skazy krwotocznej, co nie zmuszało chorego do poszukiwania pomocy medycznej. Pacjent leczony w KHiT miał również miernie wyrażone podbiegnięcia krwawe i wylewy nietypowe, rzadkie w NH, na przykład dostawowe.

Prawidłowe i szybkie ustalenie rozpoznania jest kluczowe dla odpowiedniego leczenia. Prze-

kląda się to na rokowanie pacjentów, gdyż odsetek zgonów spowodowanych krwawieniami w przebiegu NH szacowany jest na 8–20%. Właściwe postępowanie z chorym oraz odroczenie zabiegów i operacji istotnie poprawia rokowanie chorych. Diagnostyka opiera się na wstępnej ocenie parametrów układu krzepnięcia i morfologii krwi, w której najczęstszym odchyleniem jest izolowane wydłużenie aPTT, spowodowane obecnością krążącego antykoagulantu przeciwko jednemu z czynników krzepnięcia. Ich obecność w próbce pacjenta pośrednio potwierdza ujemny test korekcji aPTT, gdyż przeciwciała te mają zdolność hamowania czynnika dodanego z próbki osocza zdrowych dawców. Ostatecznie NH powinno się potwierdzić szczegółowym badaniem aktywności czynnika krzepnięcia i miana inhibitora.

Obecnie poziomy czynnika krzepnięcia i miana inhibitora mają znaczenie jedynie diagnostyczne i nie wpływają na rodzaj zastosowanej terapii przeciwkrwotocznej. Niemniej istotna jest diagnostyka ukierunkowana na rozpoznanie choroby współistniejącej. Nabyta hemofilia może być chorobą idiopatyczną, pierwotną, której nie towarzyszy inny stan chorobowy. Szacuje się, że ponad połowa przypadków to właśnie hemofilia pierwotna. Wtórna postać NH jest skazą krwotoczną, z którą współwystępuje inny proces, najczęściej autoimmunologiczny [toczeń układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*), reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), zespół Sjögrena], nowotworowy [rak płuca, prostaty, chłoniak nieziarniczny (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), szpiczak mnogi (MM, *myeloma multiplex*), nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, *myeloproliferative neoplasms*)], związany z wcześniejszą farmakoterapią. Wtórna postać NH rozpoznaje się też u kobiet w ciąży oraz w pierwszych tygodniach porodu.

Część chorych z NH osiąga samoistne remisje, jednak większość z nich wymaga natychmiastowego wielokierunkowego leczenia: przeciwkrwotocznego, immunosupresyjnego i leczenia choroby towarzyszącej hemofilii wtórnej. Leczenie krwawień jest pierwszym koniecznym etapem terapii. Zalecana obecnie strategia przeciwkrwotoczna polega na stosowaniu czynników omijających inhibitor, takich jak rFVIIa (90–120 µg/kg mc. co 2–3 godz.) oraz aPCC (50–100 j./kg mc. co 8–12 godz.), aż do ustania krwawienia. Jednocześnie rozpoczyna się leczenie immunosupresyjne (prednizon, cyklofosfamid, azatiopryna, cyklosporyna A, mykofenolan mofetylu, rytuksymab, winkrystyna, 2-CdA), a w wyjątkowych sytuacjach, gdy niezbędne jest natychmiastowe usunięcie inhibitora,

można wykonać plazmaferezę, zewnątrzustrojową absorpcję na kolumnach (zabieg mało dostępny) lub podać preparaty immunoglobulin dożylnie w dawce 2 g/kg mc. Takie postępowanie może być skuteczne w przypadku współistnienia innych chorób autoimmunologicznych lub występowania nabytej hemofilii pierwotnej oraz niezbędne do dalszego leczenia chorób nowotworowych. Eliminacja inhibitora pozwala bowiem na przeprowadzenie zabiegu operacyjnego, którego nie można wykonać wcześniej z powodu bardzo dużego ryzyka zgonu okołoperacyjnego występującego u tych chorych.

W prezentowanym przypadku początkowo nie udało się potwierdzić wtórnego charakteru zaburzeń. Jednak w trakcie obserwacji i rozwoju choroby ostatecznie rozpoznano gruźlicę, która — jak się wydaje — była pierwotną przyczyną powstania inhibitora. Nieskuteczność leczenia I rzutu (prednizonem) wynikała prawdopodobnie z braku rozpoznania choroby podstawowej i właściwego jej leczenia. Po wdrożeniu leczenia przeciwprątkowego obserwowano powolną poprawę i zmniejszenie się miana inhibitora. W trakcie leczenia podtrzymującego gruźlicy płuc ustalono wspólnie z pulmonologiem, że nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do ponownego rozpoczęcia leczenia skojarzonego (przeciwprątkowego i immunosupresyjnego), które przyczyniło się do dalszej poprawy zaburzeń krzepnięcia.

Podsumowując, hemofilia nabyta jest złożoną, rzadką skazą krwotoczną. Jej właściwe rozpoznanie i leczenie, zarówno zaburzeń krzepnięcia, jak i cho-

rób, które mogą być przyczyną rozwoju powikłań koagulologicznych, poprawia rokowanie chorych i istotnie zmniejsza śmiertelność.

Piśmiennictwo

1. Sokołowska B., Walter-Croneck A., Gromek T., Dmoszyńska A. Hemofilia nabyta i zagrażające życiu krwawienie — trudny problem kliniczny dotyczący nie tylko mężczyzn, ale również kobiet. *Acta Hematologica Polonica* 2011; 42: 538–591.
2. Kapelko-Słowik K. Nabyty inhibitor czynnika VIII w przebiegu raka prostaty u 71-letniego mężczyzny – opis przypadku. *Acta Hematologica Polonica* 2013; 44: 153–155.
3. Windyga J. Nabyta hemofilia. *Journal of Transfusion Medicine* 2010; 3: 131–132.
4. Windyga J. i wsp. Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A. *Medycyna Praktyczna* 2011; 10: 42–51.
5. Huth-Kuhne A. i wsp. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566–575.
6. Ragni M.V. The old and new: PCCs, VIIa, and long-lasting clotting factors for hemophilia and other bleeding disorders. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2013; 2013: 44–51.
7. Collins P.W. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012; 2012: 369–374.
8. Logan A.C., Goodnough L.T. Recombinant factor VIIa: an assessment of evidence regarding its efficacy and safety in the off-label setting. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2010; 2010: 153–159.
9. Franchini M., Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008; 112: 250–255.
10. Ma A.D., Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2006: 432–437.