

Gorączka, ból i obrzęk łydek — możliwe objawy nabytej hemofilii

Fever, pain and swelling in the calf
— possible symptoms of acquired hemophilia

Anna Sikorska

Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii
w Warszawie

Streszczenie

W pracy przedstawiono skomplikowany przypadek pacjentki z chorobami nowotworowymi w wywiadzie, po przebytej chemio- i radioterapii, żywionej parenteralnie z powodu popromiennego zwężenia jelit. Po kilku miesiącach stwierdzono u niej nabytą hemofilię. Pomimo zastosowania leków omijających inhibitor krwawień nie udało się wyeliminować. Zastosowano immunotolerancję: krwawienia się zmniejszyły, ale do eradykacji inhibitora nie doszło. W związku z niepowodzeniem dotychczasowych schematów leczenia włączono rytuksymab, dzięki czemu uzyskano znaczne zmniejszenie miana inhibitora, a krwawienia ustąpiły. Chora przez 2 miesiące nie zgłaszała się na badania kontrolne. Na oddział ratunkowy w miejscu zamieszkania trafiła z masywnym krwawieniem z przewodu pokarmowego oraz objawami wstrząsu hipowolemicznego. Wkrótce doszło do nagłego zatrzymania krążenia. Podjęta akcja reanimacyjna okazała się nieskuteczna.

Słowa kluczowe: nabyta hemofilia, leki omijające inhibitor (rVIIa i aPCC), rytuksymab

J. Transf. Med. 2015; 8: 33–36

Summary

The paper presents a complex case of a cancer patient with a history of chemotherapy and radiotherapy, parenteral nutrition due to radiation-induced bowel obstruction and acquired hemophilia diagnosed after several months. As result of immune tolerance induction (ITI) the bleeding decreased but no inhibitor eradication was achieved. In view of the failure of previous treatment regimens rituximab was administered and resulted in significant reduction of inhibitor titer and the bleeding cessation. The patient did not report for follow-up tests for two months. She was admitted to the emergency ward of her regional hospital with massive gastrointestinal bleeding and symptoms of hypovolemic shock, followed by sudden cardiac arrest. Resuscitation was unsuccessful.

Key words: acquired hemophilia, by-passing agents (rVIIa and aPCC), rituximab

J. Transf. Med. 2015; 8: 33–36

Wstęp

Nabyta hemofilia A (AHA, *acquired haemophilia A*) jest rzadką skazą krwotoczną, wywoływana przez nagle pojawiające się autooprzeciwiacila, upośledzające funkcję czynnika krzepnięcia VIII (FVIII, *factor VIII*), określane mianem inhibitora FVIII. Prowadzi to do zmniejszenia aktywności koagulacyjnej czynnika VIII. W przeciwieństwie do allooprzeciwiacila, które stwierdza się u około 15–25% pacjentów w populacji chorych na wrodzoną hemofilię A, występowanie autooprzeciwiacila w AHA wykrywane jest u około 1 osoby/milion/rok [1–3].

Na wrodzoną hemofilię A chorują wyłącznie mężczyźni, natomiast na AHA — zarówno mężczyźni, jak i kobiety, chociaż w przedziale wiekowym 20–40 lat skazę tę wykrywa się częściej u kobiet niż u mężczyzn. U około 50% chorych stwierdza się postać idiopatyczną choroby, u pozostałych pacjentów zaś współwystępowanie stanów lub/i chorób, takich jak:

- choroby nowotworowe (11,8%), w tym nowotwory hematologiczne: szpiczak plazmocytowy, zespoły mielodysplastyczne (MDS, *myelodysplastic syndrome*), chłoniaki nieziarnicze;
- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- toczeń układowy trzewny oraz inne zaburzenia autoimmunologiczne (12%);
- choroby skóry (pęcherzyca, łuszczyca);
- choroby alergiczne i schorzenia układu oddechowego.

Nabyta hemofilia A może występować w trakcie ciąży, a zwłaszcza w okresie poporodowym (10%), najczęściej w 3 pierwszych miesiącach połogu, a także w odpowiedzi na niektóre leki (np. kłopidogrel, penicyliny, fludarabina) [4]. Umieralność jest wysoka, od 6 do 20% [1, 2, 5].

Charakterystyczne dla AHA jest nagłe pojawienie się krwawień (rozległych, samoistnych wylewów podskórnych, wylewów krwi do tkanek miękkich, krwawień śluzówkowych oraz do przestrzeni zaotrzewnowej, rzadziej — krwotoków śródczaszkowych) u osoby z negatywnym wywiadem w kierunku zaburzeń krzepnięcia oraz brakiem tej skazy w rodzinie.

Podstawę rozpoznania AHA w wynikach badań stanowi izolowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT, *activated partial thromboplastin time*), najczęściej 2-, 3-krotne, z brakiem korekcji aPTT w teście zmieszania z osoczem prawidłowym, zmniejszenie aktywności czynnika VIII (zazwyczaj 1–15 jm./dl) oraz obecność inhibitora czynnika VIII w mianie powyżej 0,5 jB./ml [1–3, 6].

Opis przypadku

Chora, lat 55, obciążona internistycznie (w listopadzie 2007 r. amputacja szyjki macicy z powodu nowotworu, w styczniu 2008 r. wycięcie macicy z przydatkami ze względu na progresję choroby). W 2009 roku pacjentkę poddano chemio- i radioterapii uzupełniającej, w październiku 2010 roku zastosowano operacyjne leczenie gruczolakoraka zagięcia odbytniczno-esiczego z pozostawieniem stomii w okolicy lewego śródbrzusza, wreszcie w lutym 2011 roku włączono żywienie parenteralne przez cewnik centralny typu Groshong po stwierdzeniu popromiennego zwężenia jelit.

Na początku listopada 2011 roku wystąpiła gorączka i chora skarżyła się na nagły, rozpierający ból w lewej kończynie dolnej. Gorączka ustąpiła po podaniu paracetamolu, a ból nieco osłabł. W kolejnych dniach doszło do obrzęku podudzia lewego, następnie prawego i pojawiło się zaczerwienienie skóry łydek. W badaniu przedmiotowym lekarz stwierdził żywą bolesność i poszerzenie obwodu obu łydek. Wynik zarówno wywiadu, jak i badania przedmiotowego sugerował zakrzepicę żylną obu kończyn dolnych. W badaniu USG Doppler nie stwierdzono zakrzepicy, a w morfologii krwi nie było istotnych odchyłeń od normy. Po kilku dniach nagle w nocy pojawił się rozległy krwiak na podudziu lewym i nieco mniejszy na prawym. Chora natychmiast zgłosiła się do szpitala. W badaniach stwierdzono niedokrwistość normocytarną: stężenie hemoglobiny (Hb) 8,7 g/dl, przesiewowe testy hemostazy wykazały wydłużenie aPTT do 130,5 s, a po wykonaniu testu korekcji uzyskano wynik przedłużonego aPTT do 61,9 s. Pacjentce przetoczono 4 j. koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), 2 j. osocza oraz włączono witaminę K (bez logicznego uzasadnienia). Po telefonicznej konsultacji kobietę skierowano do Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych (KZHiChW) Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHiT) z podejrzeniem skazy krwotocznej pod postacią narastających samoistnych wylewów w przebiegu nabytej hemofilii.

W dniu przyjęcia stan chorej był średnio ciężki: stwierdzono wyniszczenie organizmu, rozległe wylewy krwi na kończynach (na całej lewej kończynie górnej i dolnej oraz w mniejszym stopniu na kończynie dolnej prawej) oraz obrzęk i ból zlokalizowane w lewej kończynie dolnej. Wyniki badań układu krzepnięcia były następujące: czas protrombinowy — 9,1 s (n: 11,8 s), aPTT — 66,5 s (n: 25–33 s), czas trombinowy — 18,7 s (n < 21 s), fibrynogen — 2,6 g/l (n: 2–5 g/l), aktywność czyn-

nika VIII — 1,4 jm./dl, miano inhibitora wobec ludzkiego FVIII — 62 jB./ml ($n < 0,5$ jB./ml). Wyniki jednoznacznie potwierdziły rozpoznanie AHA.

Odstawiono witaminę K i zastosowano koncentrat rekombinowanego aktywowanego czynnika krzepnięcia VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) w początkowej dawce 5 mg co 6 godzin [6, 7]. Takie dawkowanie kontynuowano przez 8 dni. W badaniach utrzymywała się niedokrwistość (Hb 7,9 g/dl), którą wyrównywano za pomocą 6 j. KKCz, zalecono też elewację i okłady z lodu na lewe podudzie.

W badaniu USG Doppler zobrazowano obecność krwiaka w mięśni brzuchatym łydki oraz zmienioną tkankę podskórną w obrębie podudzia i uda, którą opisano jako krwiak.

Z powodu utrzymujących się stanów gorączkowych ($> 38,5^{\circ}\text{C}$) wykonano posiewy z wklucia centralnego (stosowanego do żywienia) i wyhodowano *Leuconostoc mesenteroides*, ziarniniaka Gram-dodatniego należącego do rodzaju *Lactobacillus*. Rozpoczęto celowaną antybiotykoterapię, dzięki czemu stan kliniczny się poprawił, ustąpiła też gorączka.

Pomimo regularnych przetoczeń KKCz, zleczanych z powodu podejrzenia krwawienia śluzówkowego z przewodu pokarmowego, nadal obserwowano stopniowy spadek stężenia Hb. Dlatego od 9. dnia zwiększono liczbę wstrzyknięć rFVIIa do 8 podań/dobę i włączono leki antyfibrynolityczne.

W 11. dobie wykonano gastrofiberoskopię, która uwidoczniała nadżerki płaskie w fazie gojenia w dolnym odcinku przelyku, nadżerki w antrum w fazie gojenia, a w żołądku niewielką ilość starej, fusowatej treści. Opisano stan po przebytym krwawieniu z przewodu pokarmowego.

W ciągu 2 kolejnych dni stan zdrowia chorej poważnie się pogorszył. Była bardzo osłabiona, skarżyła się na zawroty głowy, zaburzenia widzenia, szum w uszach, ból w okolicy śródbrzusza i obecność smolistych stolców. W badaniu stwierdzono leniwą perystaltykę, a po kilku godzinach — całkowity jej brak. Podejrzewano ponowne krwawienie z przewodu pokarmowego. Z powodu złego samopoczucia i ciężkiego stanu pacjentce nie wykonano badania obrazowego. Koncentrat rFVIIa podawano w niezmienionej dawce, a przerwy pomiędzy iniekcjami skrócono do 2 godzin.

Codziennie wyrównywano niedokrwistość: przetaczano 2 j. KKCz z powodu utrzymującego się niskiego stężenia Hb (6,0 g/dl) oraz wprowadzono inhibitor pompy protonowej, początkowo 200 mg w 24-godzinnym wlewie kroplowym przez 5 dni, następnie utrzymano dawkę 40 mg 2 \times /dobę.

Równocześnie włączono 21-dniową kurację według programu „Budapeszt” (immunotolerancja — koncentrat czynnika VIII, 1500 jm. przez 7 dni, następnie 1000 jm. do 14. dnia i do końca cyklu po 500 jm. + cyklofosamid (łącznie 3,0 g) + kortykosteroidy: metyloprednizolon w 1. tygodniu 100 mg/dobę, następnie 1/2 dawki) [1, 2, 5, 8, 9].

Uzyskano wzrost aktywności czynnika VIII do 14 jm./dl. Podczas leczenia stan chorej stopniowo się pogarszał. W 7. dobie podawania leków omijających inhibitor pojawił się nowy wylew krwi (przy aktywności czynnika VIII 3 jm./dl, miano inhibitora wobec ludzkiego FVIII — 66 jB./ml) w tej samej kończynie (masywny obrzęk z żywą bolesnością przy palpacji oraz wyraźnym napięciem skóry w tej okolicy). Badanie USG Doppler uwidocznilo obecność krwiaka pomiędzy mięśniem brzuchatym a płaszczkowatym łydki z płynem od strony przyśrodkowej w kolanie i poniżej, tak jak przy pęknięciu torbieli Bakera.

Ponownie unieruchomiono kończynę, poddano ją elewacji i stosowano okłady z lodu. Koncentrat rFVIIa odstawiono, a włączono koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*): 1. dnia 2500 j. co 12 godzin, przez kolejne 13 dni dawka była zwiększana do 2500 j. co 8 godzin, później nastąpiło przejście przez dawkę pośrednią i podtrzymano jednorazową dobową dawkę leku 2500 j. do 35. dnia [10, 11].

Tydzień po zakończeniu podawania leków immunosupresyjnych utrzymywała się mała aktywność czynnika VIII (2 jm./dl), natomiast miano inhibitora wzrosło do 118 jB./ml. Z powodu ciągłego bólu w okolicy śródbrzusza tego samego dnia wykonano zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej, które wykazało znacznie poszerzone pętle jelita czczego z poziomami płynów wskazującymi na niedrożność. W podbrzuszu uwidoczniono pętle z obecnym kontrastem, co nasuwało podejrzenie zwężenia w tej okolicy. Po konsultacji chirurgicznej pozostawiono tylko żywienie parenteralne i uzyskano w ten sposób pełną poprawę kliniczną. Od 12. doby powoli rozszerzano dietę i wprowadzono miksowane posiłki z dodatkiem mięsa. Masa ciała chorej zwiększyła się o ponad 5 kg.

Kolejnym powikłaniem była niedrożność portu do żywienia parenteralnego. W badaniu USG Doppler wykazano zwężenie górnego odcinka lewej żyły szyjnej. W dolnym odcinku żyły widoczny był cewnik, a na nim skrzepliny; żyła była zwężona. Nie dało się zauważyć połączenia żyły szyjnej z żyłą podobojczykową. Próby założenia wklucia centralnego oraz dostępu do żył szyjnych zewnętrznych zakończyły się niepowodzeniem.

Leczenie aPCC utrzymano w dawce 2500 j./dobę przez 20 dni. Po 12 dniach pobytu w domu chorą ponownie przyjęto do IHiT. Znajdowała się w stanie skrajnego wycieńczenia z powodu powikłań po doznanym urazie mechanicznym stawu żuchwowego prawego z masywnym wylewem w okolicy żuchwy oraz szyi po stronie prawej i przedniej strony klatki piersiowej oraz wylewu w okolicy spojenia łonowego, przechodzącego na prawy pośladek do całego prawego uda, kończącego się na wysokości stawu kolanowego wraz z okolicą obu nadgarstków.

Wyniki badań układu krzepnięcia były następujące: aktywność czynnika VIII < 1 jm./dl, miano inhibitora wobec FVIII — 243 jB./ml. Wyniki morfologii: stężenie Hb — 3,6 g/dl. Z powodu niedrożności portu do żywienia pozajelitowego (cewnik Groshong) pacjentce założono wkłucia do żył obwodowych do żywienia parenteralnego i wyrównywano niedokrwistość (przetoczono łącznie 9 j. KKCz). Zastosowano także rFVIIa: przez pierwsze 2 doby w dawce 4 mg co 2 godziny, przez następne 4 doby — w dawce 5 mg co 3 godziny, przez kolejne 2 dni kontynuowano podawanie tej samej dawki leku co 4 godziny, przez kolejne 2 doby — co 8 godzin i ostatnie dwa podania co 12 godzin. Po 3 dniach pojawił się nowy wylew krwi, tym razem do stawu kolanowego lewego z ograniczeniem ruchomości. Konieczne było ponowne włączenie aPCC w początkowej dawce 3000 j. 3 ×/dobę.

Ponieważ dotychczasowe próby eliminacji inhibitora okazały się nieskuteczne, zastosowano monoklonalne przeciwciała anti-CD20 — rytuksymab. Począwszy od 16. doby hospitalizacji, przez 4 kolejne tygodnie podawano chorej wlewy z rytuksymabu w dawce 284 mg (łączna dawka 1136 mg). Wyniki badań kontrolnych wykonanych 3 dni przed ostatnim podaniem leku były następujące: aPTT — 59 s, aktywność czynnika VIII < 1 jm./dl, miano inhibitora wobec FVIII — 563 jB./ml, stężenie Hb — 12,3 g/dl. Zmiany zapalne ustąpiły. Po raz ostatni aPCC chora otrzymała 3 dni przed infuzją, były to 3 dawki rytuksymabu [12, 13].

Po 45 dniach pobytu na Oddziale Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych pacjentkę wypisano z następującymi wynikami: aPTT — 67 s, aktywność czynnika VIII < 1 jm./dl, miano inhibitora wobec FVIII — 371 jB./ml, stężenie Hb — 11,4 g/dl.

Po 2 dobach chora wróciła do Kliniki z nowym, samoistnym wylewem krwi do lewej kończyny dolnej i lewego pośládka oraz stanem podgorączkowym. W morfologii ponownie stwierdzono niedokrwistość (Hb 7,2 g/dl), a w badaniach układu krzepnięcia FVIII < 1 jm./dl, miano inhibitora

wobec FVIII — 182 jB./ml. Pacjentce przetoczono 6 j. KKCz, stosowano okłady z lodu, włączono antybiotyk oraz aPCC 2 ×/dobę w dawce 3000 jm. przez 5 dni, następnie w dawce 2 × 2000 j. przez kolejne 4 dni. Do końca pobytu w Klinice w okresie zmian regeneracyjnych chora otrzymywała codziennie 2000 j. aPCC, aż do uzyskania pomyślnego efektu terapeutycznego. Zdecydowano o profilaktycznym podawaniu aPCC w dawce 2000 j. 3 ×/tydzień w celu profilaktyki krwawień.

Leczenie stosowano przez 4 tygodnie w warunkach domowych. Uzyskano poprawę kliniczną stanu kobiety; nie obserwowano wylewów krwi.

Przez kolejne 2 miesiące pacjentka nie zgłaszała się na badania kontrolne. Cztery miesiące po wypisie z Kliniki została przyjęta na Oddział Reanimacyjny Szpitala Rejonowego w ciężkim stanie ogólnym z objawami wstrząsu hipowolemicznego w przebiegu masywnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Wkrótce stwierdzono niewydolność wielonarządową, a w konsekwencji nagłe zatrzymanie krążenia. Resuscytacja krążeniowo-oddechowa okazała się nieskuteczna.

Piśmiennictwo

1. Windyga J. Hemofilia — postępy w diagnostyce i leczeniu. *Acta Haematol. Pol.* 2010; 41: 183–199.
2. Windyga J. Nabyta hemofilia. *J. Transf. Med.* 2010; 3: 131–132.
3. Zakarija A., Green D. Acquired hemophilia: diagnosis and management. *Curr. Hematol. Rep.* 2002; 1: 27–33.
4. Knoebl P., Marco P., Baudo F. i wsp. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *J. Thromb. Haemostas.* 2012; 10: 622–631.
5. Collins P., Baudo F., Knoebl P. i wsp. Immunosuppression for acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012; 120: 47–55.
6. Sallah S., Wan J.Y. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer* 2001; 91: 1067–1074.
7. von Depka M. NovoSeven: mode of action and use in acquired haemophilia. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 222–227.
8. von Depka M. Immune tolerance therapy in patients with acquired hemophilia. *Hematology* 2004; 9: 245–257.
9. Abshire T., Kenet G. Safety update on the of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14: 898–902.
10. Ehrlich H.J., Henzel M.J., Gomperts E.D. Safety of factor VIII inhibitors bypass activity (FEIBA): 10-years compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002; 8: 83–90.
11. Aledort L.M. FVIII inhibitor bypassing activity (FEIBA) — addressing safety issue. *Haemophilia* 2008; 14: 39–43.
12. Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired haemophilia A: a systemic review. *Clinical Reviews in Oncology/Hematology* 2007; 63: 47–52.
13. Huth-Kühne 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.