

Nabyta hemofilia A u pacjentki z reumatoidalnym zapaleniem stawów

Acquired haemophilia A in a patient with rheumatoid arthritis

Stanisława Bazan-Socha¹, Joanna Zdziarska², Weronika Kleczyńska¹, Teresa Iwaniec¹, Jacek Musiał¹

¹II Katedra Chorób Wewnętrznych, Klinika Alergii i Immunologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

²Klinika Hematologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Słowa kluczowe: nabyta hemofilia, skaza osoczowa, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: acquired haemophilia, haemorrhagic diathesis, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Nabyta hemofilia jest rzadkim, potencjalnie śmiertelnym, nabytym schorzeniem autoimmunologicznym, z wytworzeniem przeciwciał blokujących aktywność własnych czynników krzepnięcia. To obniżenie aktywności prowadzi do rozwoju skazy krwotocznej. Najczęściej wytwarzane są przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII – określane jako nabyta hemofilia A. W blisko połowie przypadków ma ona charakter pierwotny i nie towarzyszy żadnym innym zmianom patologicznym, w 35–40% jest wtórna do innych schorzeń autoimmunologicznych, nowotworowych lub reakcji polekowych, a w 10–15% dotyczy młodych kobiet w okresie połogu. Leczenie nabytej hemofilii polega na opanowaniu czynnego krwawienia oraz eliminacji z krążenia aktywnego inhibitora.

Autorzy przedstawiają przypadek 55-letniej chorej na reumatoidalne zapalenie stawów z nabytą hemofilią typu A (ryc. 1 i 2). Objawy skazy krwotocznej ustąpiły po dożylnym podaniu rekombinowanego aktywnego czynnika VII oraz prednizonu i cyklofosfamidu. Celem pracy jest zwrócenie uwagi na występowanie tego schorzenia u pacjentów z chorobami reumatycznymi. Nagłe wystąpienie objawów skazy krwotocznej, a szczególnie krwawień podskórnych, połączone z wydłużeniem czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji powinno budzić podejrzenie nabytej hemofilii. Życie choremu może uratować jedynie szybka diagnostyka i właściwe leczenie.

Wstęp

Nabyta hemofilia jest rzadkim schorzeniem autoimmunologicznym, w którym dochodzi do wytworzenia hamujących przeciwciał skierowanych przeciwko własnym

Summary

Acquired haemophilia is a rare, life-threatening autoimmune disorder caused by inhibitory autoantibodies directed against various plasma clotting factors. In clinical practice, the most frequently observed are inhibitors of factor VIII – acquired haemophilia A. In about 50% of cases the disease develops in previously healthy subjects, in 35–40% it is secondary to autoimmune disorders, drug reactions or malignancy and in 10–15% it is associated with pregnancy and puerperium. Treatment of acquired haemophilia includes effective bleeding control and elimination of the inhibitor – the ultimate cure for the disease.

Authors present a case of a 55-year-old patient with rheumatoid arthritis and acquired haemophilia A (Fig. 1, 2). The manifestations of haemorrhagic diathesis subsided after intravenous application of recombinant activated factor VII, prednisone and cyclophosphamide. The purpose of this report is to increase awareness of the possibility of acquired haemophilia as the reason of bleeding (especially subcutaneous) in patients with rheumatic diseases. Early diagnosis and proper treatment are critical for the disease outcome.

czynnikom krzepnięcia, określanym czasem mianem krążącego antykoagulantu (krążących antykoagulantów). Najczęściej występują inhibitory czynnika VIII. Są to poliklonalne immunoglobuliny klasy IgG, skierowane zwykle przeciwko domenom A2 i A3 w łańcuchu ciężkim lub C2

Adres do korespondencji:

dr n. med. Stanisława Bazan-Socha, Klinika Alergii i Immunologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków, faks +48 12 430 52 03, e-mail: mmsocha@cyf-kr.edu.pl

Praca wpłynęła: 20.07.2011 r.

w łańcuchu lekkim czynnika VIII. W pierwszym przypadku mamy do czynienia z zaburzeniem łączenia czynnika VIII z aktywnymi czynnikami IX i X, natomiast w drugiej sytuacji dochodzi do upośledzenia łączenia czynnika VIII z czynnikiem von Willebranda lub fosfolipidami [1]. Ostatecznie obniżona aktywność czynnika VIII prowadzi do groźnej klinicznie skazy krwotocznej. Przebieg schorzenia jest różny, niekiedy bardzo gwałtowny, szybko prowadzący do zgonu. Rozpoznanie jest wtedy z reguły opóźnione. Choroba występuje sporadycznie. W badaniach populacyjnych w Wielkiej Brytanii wykazano, iż roczna zapadalność na nabytą hemofilię wynosi ok. 1,5 przypadku na milion osób na rok, a częstość jej występowania zwiększa się wraz z wiekiem [2]. Schorzenie jest co prawda dobrze znane hematologom, jednak najczęściej z jego objawami spotykają się lekarze innych specjalności – szczególnie reumatolodzy, onkolodzy, położnicy, ale i inni.

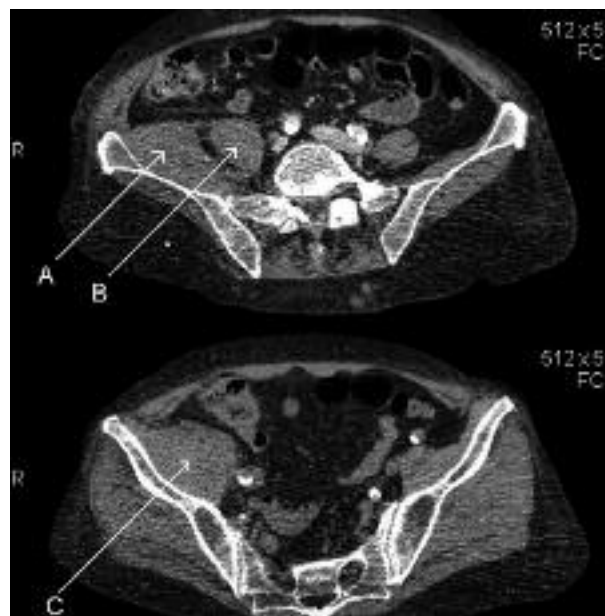
U ok. 50% chorych na nabytą hemofilię nie stwierdza się żadnej innej choroby współistniejącej – taki przypadek określa się jako idiopatyczny. Postać wtórna to skaza krwotoczna występująca często w przebiegu chorób reumatycznych, a także w chorobach nowotworowych oraz w okresie ciąży i połogu. W odróżnieniu od klasycznej wrodzonej hemofilii A, w schorzeniu nabytym rzadko obserwuje się samoistne wylewy do stawów. Dominują natomiast rozległe wylewy krwi pod skórę, do mięśni i tkanek miękkich oraz krwawienia śluzówkowe (z przewodu pokarmowego, dróg rodnych i moczowych). Często są także rozległe krwawienia z ran operacyjnych i po zabiegach ekstrakcji zębów [3]. Inną cechą różnicującą te dwie postaci hemofilii jest obecność krwawień w postaci nabytej, mimo śladowej aktywności czynnika VIII (nawet do 15 j.m./dl), co w hemofilii wrodzonej chroni przed samoistnymi krwawieniami.

Opis przypadku

Autorzy opisują przypadek 55-letniej kobiety chorej na nabytą hemofilię A w przebiegu wieloletniego reumatoidalnego zapalenia stawów. Schorzenie podstawowe rozpoznano przed ok. 30 laty. Chora była leczona nieregularnie, głównie glikokortykosteroidami w zmiennych dawkach, a jedynie przez kilka lat metotreksatem. W ciągu ostatnich 7 lat objawy stawowe były bardzo niewielkie, stabilne. Chora przyjmowała jedynie metyloprednizolon w dawce 4–8 mg/dobę oraz okresowo niesteroidowe leki przeciwzapalne. Przed 5 laty przebyła radykalny zabieg usunięcia krtani z powodu choroby nowotworowej z następczą radioterapią – chorobę uznano za wyleczoną.

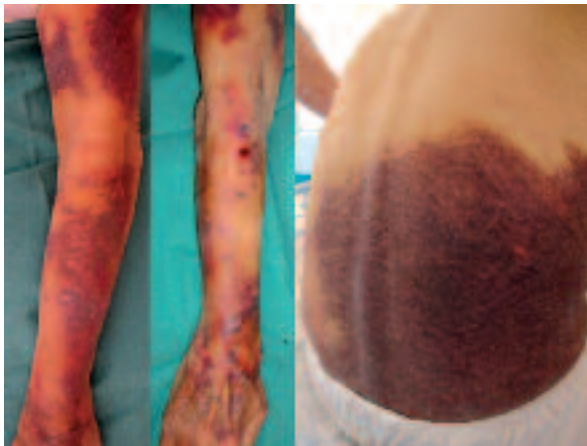
Pierwsze objawy skazy krwotocznej w postaci smolistych stolców z towarzyszącą umiarkowaną niedokrwistością (Hgb 8,8 g/dl) wystąpiły 2 miesiące przed przyjęciem do kliniki. Chora leczona była wówczas metyloprednizolonem i diklofenakiem. Leczenie prowadzono bez leków blokujących wydzielanie soku żołądkowego, dlatego też przyjęto, że przy-

czyną niedokrwistości jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Gastroskopia nie potwierdziła obecności choroby wrzodowej ani istotnego stanu zapalnego błony śluzowej żołądka. W przeprowadzonych wówczas badaniach dodatkowych czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (*activated partial thromboplastin time* – APTT) był nieznacznie przedłużony, a czas protrombinowy (*prothrombin time* – PT) mieścił się w granicach normy. Prawidłowa była także liczba płytek krwi oraz stężenie fibrynogenu. Mimo dołączenia do leczenia inhibitora pompy protonowej obserwowano narastającą anemizację. W związku z dodatnim wynikiem badania na obecność krwi utajonej w stolcu wykonano kolonoskopię, która nie wykazała zmian patologicznych. W surowicy stwierdzono natomiast obecność przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom Rh C krwinki czerwonej i pomimo prawidłowego stężenia haptoglobiny i bilirubiny oraz niskiej aktywności LDH przyjęto, iż anemizacja ma podłoże autoimmunohemolityczne. Zastosowano metyloprednizolon w dawce 1 mg/kg m.c. Jednak w kolejnych dniach pojawiły się wyraźne objawy skazy osoczowej w postaci podskórnych wylewów krwi, z obrazem ciężkiej niedokrwistości (hemoglobina wynosiła 3,9 g/dl). W tomografii brzucha i miednicy, wykonanej w związku z silnymi bólami w prawym podbrzuszu, uwidoczniono świeże krwawienie do mięśnia lędźwiowego większego, biodrowego i biodrowo-lędźwiowego po stronie prawej (ryc. 1).



Ryc. 1. Wtórne do krwawienia poszerzenie obrysu mięśnia biodrowego (A), lędźwiowego większego (B) oraz biodrowo-lędźwiowego (C) w obrazie tomograficznym miednicy.

Fig. 1. Enlarged contour of muscles: iliacus (A), psoas maior (B), and iliopsoas (C) secondary to the bleeding – pelvic CT scan.



Ryc. 2. Wylewy podskórne dominujące w obrazie klinicznym nabytej hemofilii.

Fig. 2. *Subcutaneous haemorrhages – predominant clinical symptom of acquired haemophilia*

W kontrolnych badaniach laboratoryjnych APTT był już wyraźnie przedłużony (87 s) przy jedynie nieznacznie zmienionym PT (wskaźnik INR wynosił 1,4). Zwracała uwagę duża dynamika w narastaniu wybroczyn i krwawień podskórnych oraz nasilone krwawienia z miejsc pobrań krwi żyłnej i obwodowego dostępu żylnego. W ciągu kolejnych 2 dni pacjentka otrzymała łącznie 18 jednostek koncentratu krwinek czerwonych oraz 18 jednostek osocza świeżo mrożonego. Ostatecznie z rozpoznaniem skazy osoczowej chora w trybie pilnym została przeniesiona na Oddział Kliniki Alergii i Immunologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

W dniu przyjęcia do szpitala stan pacjentki był ciężki. W obrazie klinicznym dominowały wylewy podskórne, szczególnie w zakresie tułowia i kończyn górnych (ryc. 2). Stosunkowo niewiele zmian krwotocznych występowało na skórze kończyn dolnych (przez ostatnie kilka tygodni chora leżała). Okresowo obserwowano spadki ciśnienia tętniczego krwi (90/50 mm Hg) i przejściowe zaburzenia orientacji. Nie stwierdzano dolegliwości z zakresu narządu ruchu.

W badaniach dodatkowych zwracała uwagę niewielka normocytarna anemia (9,02 g/dl), podwyższona retikuloocytoza (69‰), nieco obniżona liczba płytek krwi (137 000/ μ l), istotnie przedłużony APTT (72 s) i niemal prawidłowy wskaźnik INR (1,19). Stężenie fibrynogenu było nieco obniżone (1,4 g/l), a dimerów D podwyższone (4900 ng/ml), przy dużym stężeniu bilirubiny (78 μ mol/l) i aktywności LDH (1452 j.m./l). Wskaźniki funkcji nerek były prawidłowe. W związku z podejrzeniem nabytej hemofilii w pierwszej dobie hospitalizacji wykonano rozszerzone badania koagulometryczne. Wykonano test korekcji APTT (kontrolne oznaczenie tego parametru w mieszaninie równych objętości osocza badanego i osocza prawidłowego po inkubacji przez godzinę w temperaturze 37°C) – nie obserwowano normalizacji wartości. Kolejnym krokiem było oznaczenie aktyw-

ności czynnika VIII, która u zdrowych osób mieści się w przedziale 50–150 j.m./dl, a u chorych z nabytą hemofilią wynosi zwykle 0–15 j.m./dl. U opisywanej pacjentki aktywność tę oszacowano na 2,5 j.m./dl. Ostatecznym potwierdzeniem nabytej hemofilii jest wykrycie obecności krążącego inhibitora i wyznaczenie jego miana w jednostkach Bethesda (j.B./ml) [4]. W opisanym przypadku wyjściowe miano inhibitora czynnika VIII wynosiło 120 j.B./ml. Ostatecznie rozpoznano nabytą hemofilię A.

Dla nabytej hemofilii charakterystyczny jest przedłużony czas APTT przy prawidłowej wartości INR, jak również prawidłowa liczba płytek krwi i stężenie fibrynogenu. Podobny układ wyników badań koagulometrycznych można spotkać także u chorych z wrodzonym niedoborem czynników krzepnięcia VIII, IX, XI lub XII oraz w przypadku obecności w badanym osoczu antykoagulantu toczniowego. Ten ostatni ma jednak związek ze wzmożoną krzepliwością i powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi, a nie ze skazą osoczną, podobnie niedobór czynnika XII nie powoduje żadnych objawów skazy krwotocznej. Wrodzona hemofilia została wykluczona na podstawie wywiadu oraz prawidłowego wyniku APTT w dostarczonej przez chorą dokumentacji medycznej sprzed kilku lat. Uznano, że pozostałe zaburzenia w układzie krzepnięcia (podwyższone wartości D-dimerów i INR oraz zmniejszone stężenie fibrynogenu) mają związek ze współistnieniem aktywacji układu krzepnięcia w rozległych krwiakach, a zwiększone stężenie bilirubiny i LDH jest wtórne do ich powolnej resorpcji. We współpracy z lekarzem hematologiem rozpoczęto leczenie schorzenia.

Wstępnym celem leczenia w nabytej hemofilii jest opóźnienie czynnego krwawienia. Optymalne jest stosowanie rekombinowanego aktywnego czynnika VII lub aktywowanych czynników zespołu protrombiny [5]. Koncentraty te aktywują krzepnięcie krwi z pominięciem etapu zależnego od czynnika VIII. Ich podstawowe wady to wysoki koszt oraz ryzyko wtórnych powikłań zakrzepowo-zatorowych. W celu wyeliminowania autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi VIII stosuje się natomiast jednocześnie leki immunosupresyjne, głównie glikokortykosteroidy w wysokich dawkach, często w połączeniu z cyklofosfamidem. Takie leczenie pozwala nawet w 70% przypadków doprowadzić w ciągu ok. 6 tygodni do uzyskania aktywności czynnika VIII > 50 j.m./dl, co zapewnia prawidłową hemostazę. W przypadkach opornych leczeniem drugiego rzutu jest rituksymab, a czasem także inne leki immunosupresyjne: cyklosporyna, azatiopryna, winkrystyna lub mykofenolan mofetylu [6].

W omawianym przypadku, z uwagi na nasilone objawy skazy osoczowej, w terapii zastosowano dożylnie rekombinowany aktywny czynnik VII (NovoSeven – wstępnie 6 mg co 6 godzin) oraz prednizon (w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę) i cyklofosfamid (2 mg/kg m.c. na

dobę) doustnie. Już po 24 godzinach takiego postępowania stan chorej ustabilizował się, nie obserwowano nowych wylewów podskórnych, a wartości morfotyczne krwi się ustabilizowały. U chorej NovoSeven stosowany był przez 6 tygodni, w dawkach redukowanych, zależnie od stanu klinicznego. W kontrolnych badaniach układu krzepnięcia wykonanych po 2 i 4 tygodniach leczenia immunosupresyjnego inhibitor czynnika VIII nadal był obecny (aktywność cz. VIII 3,5 j.m./dl, miano inhibitora 57,6 j.B. oraz aktywność cz. VIII 11 j.m./dl, miano inhibitora 11 j.B.), jednak w 6. tygodniu terapii uzyskano normalizację aktywności czynnika VIII w osoczu (68 j.m./dl), a krążący antykoagulant stał się niewykrywalny. Zaprzesano podawania cyklofosfamidu i rozpoczęto zmniejszanie dawki metyloprednizolonu. Ostatecznie po ustąpieniu objawów skazy krwotocznej chora została wypisana do domu z prawidłową aktywnością czynnika VIII.

Podsumowanie

Prezentowany przypadek nabytej hemofilii u pacjentki z reumatoidalnym zapaleniem stawów ma na celu zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia tego niezwykle rzadkiego stanu patologicznego u chorych z chorobami reumatycznymi o podłożu autoimmunologicznym. Te choroby, obok nowotworowych, stanowią główną grupę jednostek klinicznych, w których pojawia się wtórnie nabyta hemofilia. Oporna, przewlekła anemia lub nawracające krwawienia z przewodu pokarmowego, błon śluzowych czy dróg rodnych mogą być pierwszym objawem klinicznym nabytej hemofilii. Tylko wczesne rozpoznanie i odpowiednie leczenie warunkuje pełny sukces terapeutyczny.

Piśmiennictwo

1. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol* 2010; 148: 183-194.
2. Collins PW, Hirsh S, Baglin T, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; 109: 1870-1877.
3. Windyga J. Acquired haemophilia. *J Transf Med* 2010; 4: 131-132.
4. Kasper CK, Pool JG. Letter: measurement of mild factor VIII inhibitors in Bethesda units. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34: 875-876.
5. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 2004; 10: 169-173.
6. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566-575.