

Hemofilia nabyta w przebiegu toczenia rumieniowatego układuowego

Acquired haemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus

Zenobia Czuszyńska¹, Andrzej Mital², Zbigniew Zdrojewski¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Słowa kluczowe: hemofilia nabyta, przeciwciała dla VIII czynnika krzepnięcia, toczeń rumieniowaty układuowy.

Key words: acquired hemophilia, factor VIII inhibitor, systemic lupus erythematosus.

Streszczenie

Hemofilia nabyta jest rzadką jednostką chorobową spowodowaną występowaniem autoprzeciwciał, najczęściej przeciw VIII czynnikowi krzepnięcia. Częstość występowania tej choroby jest szacowana na 1,3–1,5 chorych na milion mieszkańców na rok. Ponad połowa przypadków hemofilii nabytej (*acquired haemophilia* – AH) ma charakter samoistny. Wtórna postać najczęściej występuje w przebiegu chorób autoimmunologicznych, takich jak: toczeń rumieniowaty układuowy, reumatoidalne zapalenie stawów i zespół Sjögrena. Hemofilia nabyta może wystąpić także w przebiegu nowotworów, chorób układu krwiotwórczego oraz w okresie ciąży i porodu. Przyczyną może być również stosowanie niektórych leków. W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii, która występuje u mężczyzn, hemofilia nabyta występuje u obojga płci, pojawia się nagle, a jej przebieg może być gwałtowny i ciężki. W AH bardzo rzadko występują krwawienia do stawów, natomiast dominują rozległe wynaczynienia krwi pod skórą oraz krwawienia śluzówkowe.

W artykule opisano przypadek 27-letniej kobiety z toczeniem rumieniowatym układuowym, u której w trakcie aktywnej choroby pojawiły się rozległe podskórne wylewy krwawe (ryc. 1–3). Za aktywnością choroby podstawowej przemawiało wysokie miano przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA, niskie wartości składowych dopełniacza, niedokrwistość, a także białkomocz ponad 1,3 g/dobę oraz aktywny osad moczu. W badaniach laboratoryjnych wykazano izolowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) – 98 s (wartość referencyjna 26–37 s). Wykluczono obecność krążącego antykoagulantu toczenia (LA). Stwierdzono znacznie obniżoną aktywność VIII czynnika krzepnięcia.

Summary

Acquired haemophilia (AH) is a rare disease caused by the spontaneous development of autoantibodies against coagulation factor VIII, with an incidence of at least 1.3-1.5 per million per year. More than half of AH cases is idiopathic. Other cases of acquired haemophilia are associated with connective tissue disease like SLE, RA and Sjögren's syndrome. Malignancy, pregnancy, postpartum period and some medications may also be the causes of AH. Unlike congenital haemophilia, which occurs in males, acquired haemophilia occurs in both sexes, appears suddenly and the course of the disease may be fulminant and severe. In AH, bleeding into the joints is rare while extensive ecchymosis and mucous bleeding dominate.

We report the case of a 27-year-old female patient, with an 8-year history of systemic lupus erythematosus (SLE), who developed acquired haemophilia caused by factor VIII inhibitors. The patient manifested spontaneous ecchymosis (Fig. 1–3). She was diagnosed in the active phase of SLE based on the presence of the high level of anti-double stranded DNA antibodies, low level of complement, anaemia and proteinuria of over 1.3 g/day. Coagulation tests showed isolated prolongation of the activated partial thromboplastin time, 98 s (26-37 s). She was tested negatively for lupus anticoagulant (LA). FVIII activity was found to be reduced to 0.3%. Autoantibody against FVIII has a very high titre (49 Bethesda units). The patient was successfully treated with intravenous steroids and cyclophosphamide pulse therapy, followed by 60 mg/day prednisone in combination with oral cyclosporine (CsA) administration. The inhibitor level was gradually reduced with an improvement in FVIII activity (Table I). There has been no recur-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Zenobia Czuszyńska, Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-210 Gdańsk, tel./faks +48 58 349 28 32, e-mail: zczusz@gumed.edu.pl

Praca wpłynęła: 2.12.2010 r.

cia (0,3%) oraz wysokie miano inhibitora tego czynnika (49 jednostek Bethesda). Zastosowano intensywne leczenie glikokortykosteroidami i cyklofosfamidem w pulsach, uzyskując pełną remisję nabytej hemofilii. Aktywność czynnika VIII wróciła do wartości prawidłowych. Jednocześnie obserwowano stopniowe zmniejszenie miana przeciwciał dla czynnika VIII (tab. I). Łącznie podano 6 g cyklofosfamidu, a następnie kontynuowano leczenie cyklosporyną i prednizonem. Obecnie pacjentka jest w okresie remisji – nie stwierdzono białkomoczu i zmian skórnych.

Wstęp

Hemofilia nabyta (*acquired haemophilia* – AH) jest rzadką jednostką chorobową spowodowaną występowaniem przeciwciał przeciwko osoczowym czynnikom krzepnięcia, najczęściej przeciwko VIII czynnikowi w klasie IgG. Określa się je mianem krążących antykoagulantów lub inhibitorów. Wynikiem związania się inhibitora z czynnikami krzepnięcia jest obniżenie ich aktywności.

Częstość występowania AH wynosi 1,3–1,5 przypadku na milion mieszkańców na rok. U dzieci choroba występuje o wiele rzadziej (0,05/milion na rok), a częstość zwiększa się z wiekiem, osiągając wskaźnik 14,7/milion na rok u osób powyżej 85. roku życia [1].

Ponad 50% hemofilii nabytej ma charakter samoistny. Wtórna postać najczęściej występuje w przebiegu chorób autoimmunologicznych, takich jak: toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Skazę tę opisywano także w przebiegu olbrzymiokomórkowego zapalenia naczyń, zapalenia wielomięśniowego i zespołu Sjögrena.

Hemofilia nabyta może wystąpić także w przebiegu nowotworów (raka prostaty, raka płuc), chorób układu krwiotwórczego (zespołów limfoproliferacyjnych, mieloproliferacyjnych) oraz w okresie ciąży i porodu. Przyczyną może być również stosowanie niektórych leków, np. penicylin, sulfonamidów, fenytoiny, chloramfenikolu, metyldopy, fludarabiny i interferonu [2].

W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii, która występuje u mężczyzn, hemofilia nabyta występuje u obojga płci, pojawia się nagle, a przebieg może być gwałtowny i ciężki. Obraz kliniczny różni się tym, że w AH bardzo rzadko występują krwawienia do stawów, a przede wszystkim pojawiają się rozległe wycieknięcia krwi pod skórą oraz krwawienia śluzówkowe. Hemofilię nabytą należy podejrzewać w przypadku nagłego pojawienia się nasilonych objawów skazy krwotocznej u pacjentów, u których poprzednio takie objawy nie występowały. W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii poziom czynnika VIII nie zawsze koreluje ze stopniem ciężkości skazy krwotocznej i nie stanowi adekwatnego kryterium określającego ryzyko krwawienia.

rence of the disease after 1-year follow-up due to treatment with 10 mg/day prednisone and CsA (150 mg/day). She is in remission without proteinuria and skin changes.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się izolowane wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Liczba płytek krwi, czas protrombinowy, trombinowy i stężenie fibrynogenu są prawidłowe. Do potwierdzenia AH konieczne jest oznaczenie aktywności czynnika VIII i stwierdzenie obecności inhibitora. Konieczne jest określenie miana inhibitora w jednostkach Bethesda, ponieważ w zależności od tego wdraża się określone postępowanie terapeutyczne. Leczenie AH obejmuje zahamowanie krwawień zagrażających życiu, eliminację inhibitora oraz terapię choroby podstawowej, w przypadkach AH towarzyszącej innym schorzeniom.

W artykule opisano przypadek młodej kobiety z toczeniem rumieniowatym układowym, u której wystąpiła ciężka postać hemofilii nabytej, leczonej skutecznie glikokortykosteroidami oraz cyklofosfamidem.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 27, z rozpoznaniem 8 lat temu toczeniem rumieniowatym układowym, została przyjęta do kliniki z powodu zaostrzenia choroby. Od 4 miesięcy u chorej występowały bóle stawów rąk, stóp, kolanowych i łokciowych. W badaniu fizykalnym obecne były rozległe podbiegnięcia krwawe na kończynach dolnych i przedramionach oraz lekki obrzęk prawego stawu kolanowego (ryc. 1–3). W wywiadzie odnotowano, że 9 miesięcy wcześniej kobieta urodziła dziecko siłami natury.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość normocytarną (Hb – 9,7 g/dl). Pozostałe parametry morfologii krwi były prawidłowe (płytki krwi $280 \times 10^9/l$, leukocyty $10 \times 10^9/l$, OB 16 mm/h). Stężenie kreatyniny wynosiło 0,74 mg/dl. W badaniu ogólnym moczu stwierdzono białkomocz i erytrocyturię. Dobowa utrata białka wynosiła 1,35 g/dobę.

W koagulogramie stwierdzono izolowane wydłużenie APTT – 98 s (wartość referencyjna 26–37 s) przy prawidłowej wartości PT i zwiększeniu stężenia fibrynogenu do 5,18 g/l (wartość referencyjna 1,8–3,5 g/l).

Wykluczono obecność krążącego antykoagulantu toczenia (LA). Stężenie składowych dopełniacza było obniżone (C3 – 0,23 g/l i C4 – 0,08 g/l), a aktywność przeciwciał przeciwko natywnemu DNA była podwyższona



Ryc. 1. Podskórne wylewy krwawe na kończynie dolnej.

Fig. 1. *Ecchymosed lesions in the lower limb.*



Ryc. 2. Podskórne wylewy krwawe na kończynie górnej.

Fig. 2. *Ecchymosed lesions in the upper limb.*



Ryc. 3. Podskórne wylewy krwawe na ramieniu lewym.

Fig. 3. *Ecchymosed lesions in the left arm.*

(dsDNA 264 j.m./ml). W badaniu radiologicznym płuc, w projekcji bocznej, stwierdzono dobrze wysycony cień o średnicy 10 mm, rzutujący się na pogranicze cienia serca i okolicy zasercowej, poniżej poziomu wnęk. Zalecono weryfikację za pomocą tomografii komputerowej. W badaniu ultrasonograficznym stawu kolanowego stwierdzono niewielką ilość wolnego płynu w zachyłku nadrzepkowym bez widocznego przerostu błony maziowej. Patologicznych zbiorników płynu w sąsiedztwie stawu nie znaleziono. Z uwagi na wykładniki aktywności choroby podano Solu-Medrol w dawce 1 g przez 3 kolejne dni. Odstępiono od biopsji nerki z powodu zaburzeń w układzie krzepnięcia. Odroczono podanie cyklofosfamidu do czasu wyjaśnienia niejednoznacznego cienia w płucach.

W związku z wydłużonym APTT zalecono oznaczenie aktywności VIII czynnika krzepnięcia. Aktywność czynnika VIII była obniżona do 0,3%. Pacjentkę skierowano w trybie pilnym do Kliniki Hematologii, gdzie przeprowadzono dalsze badania. Stwierdzono obecność przeciwciał przeciw czynnikowi VIII. Miano inhibitora wynosiło 49 jednostek Bethesda.

Ze wskazań życiowych podano 1 g cyklofosfamidu dożylnie i kontynuowano podawanie prednizonu w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę oraz etamsylatu (Cyclonamine w dawce 4 × 0,5 g p.o.). W razie krwawienia zalecono pil-

ny kontakt z Kliniką Hematologii w celu podania preparatu omijającego inhibitor – rekombinowanego aktywnego czynnika VII, tj. rVIIa (NovoSeven), lub zespołu aktywowanych czynników protrombiny (FEIBA). Kolejny puls cyklofosfamidu podano tydzień później w dawce 1 g dożylnie. Obserwowano stopniowe narastanie aktywności czynnika VIII. Objawy kliniczne skazy krwotocznej ustąpiły. Łącznie podano trzy pulsy cyklofosfamidu po 1 g w czasie 3 tygodni. Aktywność czynnika VIII wróciła do wartości prawidłowych. Z uwagi na utrzymujący się białkomocz i podwyższone miano przeciwciał dsDNA utrzymano leczenie cyklofosfamidem w dawce 1 g co miesiąc, do łącznej dawki 6 g. Następnie kontynuowano leczenie cyklosporyną w dawce dobowej 200 mg i prednizonem w dawce 30 mg. Obecnie nie stwierdza się białka w moczu dobowym. Pacjentka przyjmuje prednizon w dawce 15 mg oraz cyklosporynę w dawce 100 mg/dobę. W kontrolnym badaniu płuc nie wykazano cieni patologicznych. Nie obserwowano też nawrotu zmian skórnych.

Dyskusja

W większości przypadków AH objawia się ciężką skazą krwotoczną. Najbardziej typowe są podskórne wylewy krwi, krwawienia śluzówkowe (z przewodu pokarmowego, dróg moczowych, dróg rodnych), krwawienia z ran pooperacyjnych i po zabiegach ekstrakcji zębów oraz bolesne krwiaki śródmięśniowe. Dramatyczny przebieg mają krwawienia śródczaszkowe, których nie udaje się opanować. Śmiertelność w AH szacowana jest na 7,9–22% [2].

Najważniejszym testem przesiewowym jest wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT), w toczeniu układowym zwykle kojarzony z antykoagulantem toczenia. Obecność antykoagulantu toczenia jest związana ze skłonnością do zakrzepów, a nie do krwawień.

Po wykluczeniu antykoagulantu toczenia rozpoznanie AH staje się bardzo prawdopodobne.

Testem potwierdzającym jest stwierdzenie słabej aktywności czynnika VIII w surowicy i obecności inhibitora dla tego czynnika. Aktywność czynnika VIII u zdrowych osób mieści się w granicach od 50 do 150% normy, a u chorych z AH od 0 do 15% normy [2].

U przedstawionej pacjentki aktywność ta wynosiła zaledwie 0,3% normy (tab. I) Po wykryciu inhibitora (badanie jakościowe) określa się jego miano w jednostkach Bethesda (j.B.). Jedna j.B. jest definiowana jako liczba przeciwciał inaktywująca 50% aktywności czynnika VIII w mieszaninie równych objętości osocza badanego i prawidłowego, po 2 godzinach inkubacji w temperaturze 37°C. Za miano wysokie uważa się wartość powyżej 5 j.B. [2]. U opisanej chorej stwierdzono bardzo wysokie miano – 49 j.B.

Do tej pory opisano zaledwie 10 przypadków występowania hemofilii nabytej w przebiegu toczenia układowego [3]. Średni wiek kobiet z SLE wynosił 33,9 roku (19–45 lat). Wszystkie pozostałe parametry układu krzepnięcia, poza APTT, były w normie. Przeciwciała antyfosfolipidowe były nieobecne. W połowie przypadków oceniono chorobę podstawową jako nieaktywną. Obecność inhibitora dla czynnika VIII nie musi więc korelować z aktywnością choroby.

Tabela I. Badania laboratoryjne w okresie leczenia
Table I. Laboratory features during treatment

Data	30.09.–2.10.	21.10.	3.11	16.11	16.12
Leczenie	3 × 1 g i.v. Solu-Medrol	1 g i.v. cyklofosfamid, prednizon 60 mg p.o.	1 g i.v. cyklofosfamid, prednizon 60 mg p.o.	1 g i.v. cyklofosfamid, prednizon 60 mg p.o.	prednizon 40 mg p.o.
APTT (s) (norma 26–37 s)	98	70	54		30 s
Czynnik VIII (%) (norma 70–150%)	0,32	0,3	6	16	128
Miano przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (j.B.)		49	3	1	wynik ujemny
Przeciwciała przeciw czynnikom krzepnięcia		wynik dodatni			wynik ujemny

Leczenie polega na hamowaniu krwawień i eliminacji inhibitora czynnika VIII.

Do opanowania krwawienia, w przypadku małego miana inhibitora (< 5 j. B./ml), stosuje się koncentrat czynnika VIII podawany w dawkach kilkakrotnie wyższych oraz dezmpresynę (DDAVP). Konieczne jest w tym przypadku monitorowanie aktywności czynnika VIII, która powinna wynosić powyżej 30% normy. U większości chorych konieczne i najbardziej skuteczne jest zastosowanie terapii omijającej inhibitor (*bypassing agents*). Stosowane są preparaty rekombinowanego aktywnego czynnika VII – rVIIa (NovoSeven) oraz koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (FEIBA).

W celu szybkiej eliminacji inhibitora można wykonać plazmaferozę. Inną, trwającą dłużej metodą eliminacji inhibitora jest wdrożenie leków immunosupresyjnych. Stosowane są glikokortykosteroidy, cyklofosfamid, winkrystyna i cyklosporyna. Immunoglobuliny są zalecane tylko u pacjentów z niskim mianem inhibitora [4–6]. W ostatnich latach, szczególnie w przypadkach opornych na leczenie immunosupresyjne, zastosowanie znalazł rytuksymab [7, 8].

Podkreśla się fakt, że hemofilia nabyta, współistniejąca z chorobami układowymi tkanki łącznej, przebiega z bardzo wysokim mianem inhibitora dla czynnika VIII i dlatego najczęściej stosuje się terapię łączoną cyklofosfamidem z glikokortykosteroidami, uzyskując pozytywną odpowiedź u 70% chorych. W tych przypadkach również stosuje się terapię kombinowaną z innymi lekami, na przykład z cyklosporyną [9, 10]. Wyniki leczenia opisywanej chorej przedstawiono w tabeli I. Na podstawie badań laboratoryjnych można zaobserwować, jak pod wpływem leczenia, wraz ze wzrostem aktywności czynnika VIII, stopniowo obniża się miano przeciwciał dla tego czynnika, określone w jednostkach Bethesda.

Z uwagi na stabilny stan kliniczny chorej, brak nowych zmian skórnych, nie było konieczności stosowania koncentratów aktywowanych czynników zespołu protrombiny lub rekombinowanego czynnika VII. Poprawę w badaniach laboratoryjnych uzyskano dopiero po podaniu drugiego pulsu cyklofosfamidu.

Podsumowanie

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i objawami ciężkiej skazy krwotocznej należy kontrolować czas APTT i w razie jego wydłużenia, przy nieobecności antykoagulantu tocznia, podejrzewać hemofilię nabytą i prowadzić diagnostykę w tym kierunku. Bardzo ważna jest umiejętność szybkiego rozpoznania tych zaburzeń, ponieważ każde opóźnienie wdrożenia odpowiedniej terapii wiąże się z wystąpieniem zagrażających życiu krwawień.

Piśmiennictwo

1. Mital A. Nabyte inhibitory krzepnięcia. *Acta Haematol Pol* 2009; 40, supl.: 26-31.
2. Buczman A, Windyga J. Hemofilia nabyta. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 241-246.
3. Akahoshi M, Lizawa K, Nagano S, et al. Acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and literature review. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 511-515.
4. Pirner K, Rosler W, Kalden JR, Manger B. Long-term remission after i.v. immunoglobulin therapy in acquired antihemophilic factor hemophilia with systemic lupus erythematosus. *Z Reumatol* 1990; 49: 378-381.
5. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, et al. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995; 86: 797-804.
6. Lafferty TE, Smith JB, Schuster SJ, DeHoratius RJ. Treatment of acquired factor VIII inhibitor using intravenous immunoglobulin in two patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 775-778.
7. Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amandori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004; 103: 4424-4428.
8. Thatayatikom A, White AJ. Rituximab: a promising therapy in systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Rev* 2006; 5: 18-24.
9. Schulman S, Langevitz P, Livneh A, et al. Cyclosporine therapy for acquired factor VIII inhibitor in patient with systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1996; 76: 344-346.
10. Trotta F, Bajocchi G, La Corte R, et al. Longlasting remission and successful treatment of acquired factor VIII inhibitors using cyclophosphamide in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 1007-1009.