

Získaná hemofilie A s těžkým průběhem – kazuistika

Chobola M., Šrámek V., Hruša J.

Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny v Brně, Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity Brno

Souhrn

Cirkulující antikoagulanty jsou endogenně produkované substance, které zasahují na různých úrovních do procesu krevního srážení, a mohou tak vést i ke klinicky závažnému krvácení. V naprosté většině případů se jedná o imunoglobuliny, které se mohou začít tvořit v souvislosti s transfúzí koncentrátů koagulačních faktorů, např. při léčbě hemofilie. Mohou se však vyskytnout i v jiných případech, často ve spojení s malignitami, lékovými interakcemi a vyšším věkem.

Předkládáme kazuistiku 84leté pacientky, u které byl diagnostikován inhibitor faktoru VIII po opakovaných urologických operacích. Přestože předoperačně byla laboratorní diagnostika negativní, došlo v pooperačním průběhu k indukci inhibitoru, pravděpodobně v souvislosti s léčbou krvácivých projevů masivními převody krevních derivátů. I přes časnou detekci cirkulujícího antikoagulantu a plnou terapii s podáním rekombinantních faktorů srážení, pacientka zemřela 5. den hospitalizace.

Klíčová slova: kazuistika – koagulace – cirkulující antikoagulant – inhibitor faktoru VIII

Abstract

A severe course of acquired haemophilia A – case report

Circulating anticoagulants are endogenous substances interfering in the coagulation cascade, which may even lead to severe bleeding. In the vast majority of cases, these substances are immunoglobulins, production of which may be induced by the administration of coagulation factor concentrates, e. g. in haemophilia patients. However, they can also be associated with malignant neoplasms, drug interactions and old age. The authors present a case report of an 84-years-old female patient in whom factor VII inhibitor was detected following urological surgery. Although diagnostic tests for anticoagulants were negative prior to surgery, the patient developed coagulation inhibitors afterwards – most probably due to numerous blood transfusions. The patient died on the 5th day in spite of early detection of anticoagulant production and subsequent complex therapy.

Keywords: case report – coagulation – circulating anticoagulant – factor VIII inhibitor

Anest. intenziv. Med., 23, 2012, č. 2, s. 97–100

Úvod

Endogenní inhibitory krevního srážení mohou zasahovat na různých úrovních koagulační kaskády, a způsobit tak i klinicky velmi závažná krvácení. Vzhledem k nízké incidenci těchto stavů však bývají v diferenciální diagnostice opomenuty a následné terapeutické snahy o ovlivnění krvácivých projevů mohou v tomto případě stav pacienta ještě zhoršit. Předkládáme kazuistiku pacientky, u které byl diagnostikován inhibitor faktoru VIII po opakovaných urologických operacích.

Kazuistika

Osmdesátitřiletá pacientka byla přijata na urologické oddělení pro makroskopickou hematurii a lumbalgii; doposud se léčila pouze pro hypertenzi, hyper-

lipidémií a Menierův syndrom, v chronické medikaci užívala enalapril (Enap), isosorbid-mononitrát (Mono Mack Depot), cinnarizin (Cinarizin), atorvastatin (Tulip) a felodipin (Presid).

Na základě ultrasonografického a CT vyšetření, které neprokázaly žádnou patologii, bylo rozhodnuto o konzervativním postupu. Při vstupním hematologickém vyšetření byl zjištěn Hb 106 g/l, aPTT 66 sec a aPTT-R 2,06, ostatní hodnoty včetně Quickova testu (1,04) a trombocytů ($368 \times 10^9/l$) byly v normě. Hematologické konzilium nález hodnotí jako postrátovou anémii a prodloužení aPTT jako projev defektu vnitřního systému koagulace. Bylo navrženo rozšíření hematologické diagnostiky o odběry na lupus antikoagulantů, cirkulující antikoagulanty (CIRKA), agregaci trombocytů, retrakci koagula a dobu krvácení (DK-PFA). Tato vyšetření neprokázala výskyt inhibitoru ani patologii destičkových funkcí. Doporučeno podání mražené krevní plazmy ke korekci prodlouženého aPTT a vysloveno podezření na poruchu faktoru XII

s eventuálním pozdějším došetřením ambulantní cestou. I přes hrazení však zůstávalo aPTT-R nad 2 i při opakovaných kontrolách.

Osmý den hospitalizace došlo k náhlému poklesu koncentrace hemoglobinu ze 110 g/l na 84 g/l; ostatní laboratorní vyšetření byla bez výraznějších změn (trombocyty 319 $10^9/l$, INR 0,97, aPTT-R 2,10, fibrinogen 4,50 g/l, trombinový čas 19 s) – tabulka 1. Současně se nově objevilo výrazné zhoršení lumbalgie s omezením hybnosti LDK. Při neurologickém konziliu byl stav uzavřen jako lumboischiadický iritačně-zánikový syndrom v distribuci kořene L4; možnou etiologií je i útlak femorálního plexu v důsledku expanze. Bylo proto indikováno akutní vyšetření CT břicha s angiografií s nálezem objemného hematomu retroperitonea bez zobrazení zřetelného zdroje krvácení.

Bylo rozhodnuto o neodkladné operační revizi. Před výkonem byly podány 2 EBR a 3 ČMP, další 3 EBR a 3 ČMP podány během výkonu. Byla provedena evakuace hematomu v retroperitoneu, žádný větší zdroj krvácení ale nebyl nalezen. Menší zdroje byly ošetřeny, byl zajištěn centrální žilní a arteriální katétr. Po celou dobu výkonu byla pacientka oběhově stabilní, pouze přechodně byla nutná podpora oběhu malou dávkou katecholaminů. Po operaci byla pacientka plně při vědomí, spontánně ventilující, extubována a předána na urologickou JIP, kde byly na základě laboratorních nálezů (Hb 70 g/l, INR 1,35) podány další 2 TU EBR a 2 TU ČMP. Dochází však k rozvoji hypotenze a centralizace oběhu, rostou odpady do drenů a přistupuje se k další operační revizi. Byla provedena nefrektomie, ošetřeny zdroje krvácení, operační rána tampónována rouškami a uzavřena. Během operace byla nutná podpora oběhu malou dávkou katecholaminů, krevní ztráty hrazeny dalšími dvěma TU EBR a dvěma TU ČMP. Pacientka ponechána na UPV s analgosedací a přeložena na ARK ke stabilizaci vitálních funkcí. Bezprostředně po operaci bylo aPTT-R 1,15, pravděpodobně v důsledku masivního hrazení krevních ztrát.

Na ARK byl stav pacientky stabilizován s malou dávkou katecholaminů; byla odtlumena a bez obtíží extubována a kontrolní odběry byly bez pozoruhodností. V dalším průběhu došlo opět k postupnému prodlužování aPTT a na doporučení hematologa bylo provedeno vyšetření hladin jednotlivých faktorů vnitřní

kaskády. Vyšetření prokázalo extrémně nízkou hladinu F VIII (F VIII 1,2 %, F XII 47%, vWF 200%). Byl proto znovu proveden test na cirkulující antikoagulans, který bylo tentokrát pozitivní. Později byla určena i síla inhibitoru – 7,32 BU (Bethesda Units; jedna Bethesda jednotka udává snížení aktivity faktoru o 50 % v 1 ml plazmy inkubované při 37 °C po dobu 2 hodin). Mezitím byly během krátké celkové anestezie vyňaty roušky z operační rány a do retroperitonea byl zaveden drén – pacientka byla opět bez obtíží extubována a zůstala dále hospitalizována na ARK.

Po výkonu bylo z důvodů krvácivých projevů a přítomnosti cirkulujícího antikoagulans rozhodnuto z hematologické indikace o podání Novo Seven® v dávce (90 $\mu g/kg$), tj. 7,2 mg i. v. Přes krátkodobé zlepšení aPTT-R na 1,3 dochází posléze opět k jeho postupnému prodlužování a rozvoji krvácivých komplikací. Stav byl komplikován rozvojem pneumonie a sepse progredující do multiorgánového selhání. Pacientka zemřela 5. den hospitalizace na ARK.

Diskuse

Epidemiologie

Inhibitory krevního srážení se mohou objevit u hemofiliků léčených koncentráty daného krevního faktoru. Jejich výskyt je u nemocných bez anamnézy léčby koncentráty krevních faktorů výrazně nižší. Incidence se udává 1,48/1 milion obyvatel a stoupá s věkem [1, 3, 4]. S výjimkou vyšší incidence u žen ve věku 20 až 40 let v důsledku gravidity [1, 2, 5] není výskyt onemocnění závislý na pohlaví či rase. Vznik inhibitorů je v 60 % případů idiopatický, v ostatních případech bývá často spojen s autoimunitními onemocněními, lymfoproliferativními chorobami, solidními tumory a lékovými interakcemi [1, 3, 4]. Jedná se většinou o protilátky třídy IgG, s nejčastějším zastoupením skupiny IgG4, a v důsledku odbourávání kinetikou II. řádu vede inhibitor jen zřídka k nulové hladině faktoru F VIII [2].

Klinický obraz

Nejčastěji to jsou různé krvácivé projevy od ekchymóz, epistaxe, hematurie, po krvácení do GIT a další. Naopak intraartikulární krvácení typická pro vrozené hemofilie jsou méně častá [1, 3].

Tabulka 1. Časový průběh sledovaných hematologických parametrů

Den	Poznámka	aPTT-R	Hemoglobin (g/L)	Trombocyty ($\times 10^9/l$)	INR
1.	vstupní	2,06	106	368	1,04
4.		2,2	108	330	1,07
8.	ranní	2,1	110...88	319	1,05
	mezi operacemi	1,4	84...70	290...190	1,07
	pooperačně	1,15	102	130	1,2
9.	ARK	1,4...1,9	95	110	1,09
10.		2,3	85	76	1,13
11.		2,2	83	82	1,06
12.	NovoSeven	2,2...1,3...1,7	86	90	1,1
13.		2,3	81	92	1,09

Diagnostika

V laboratorní vyšetření bývá izolované prodloužení aPTT na hodnoty $R = 2,0\text{--}3,0$, bez známek jiných patologií. Ve smíšeném testu nedochází ke korekci po přidání normální plazmy. Je snižena aktivita FVIII, u silných inhibitorů bývá sekundárně přítomno snížení i jiných faktorů vnitřní kaskády [1, 3]. Síla specifického inhibitoru se udává v BU (Bethesda jednotkách – 1 BU představuje snížení aktivity faktoru o 50 % v 1 ml plazmy inkubované při 37 °C po dobu 2 hodin [2, 6].

Léčba

Vedle léčby vyvolávající příčiny terapie zahrnuje také zástavu krvácení a eradikaci inhibitoru. První linií léčby pro zástavu krvácení jsou přípravky obcházející aktivitu faktoru VIII. V současné době jsou k dispozici dva přípravky, a sice NovoSeven® a FEIBA® (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) [1, 2, 7]. Při nižších titrech inhibitoru mohou být použity i jiné preparáty jako koncentrovaný faktor VIII, DDAVP nebo antifibrinolytika [8, 9].

NovoSeven® se v této indikaci podává v dávkách 90–120 µg/kg, každé 2–3 hodiny do zástavy krvácení. Použití vyšších dávek je spojeno se vznikem trombózy [10, 11]. Další možností je užití FEIBA®, což je přípravek používaný k léčbě inhibitorů VIII a IX u pacientů s hemofilii A a B a k léčbě získaných inhibitorů faktorů VIII, XI a XII u nehemofilických pacientů. Dávka je 75 IU/kg po 8–12 hodinách, s průměrným užitím 10 dávek k zástavě krvácení [1, 2]. Použití DDAVP je možné při nižších titrech inhibitoru pod 3 BU. Jeho podání vyvolává zvýšení titru FVIII a neutralizaci protilátek [3, 5]. Koncentrát faktoru VIII lze užít ve vysokých dávkách při nízkém titru inhibitoru do 5 BU [5, 11] a bývá také součástí komplexních léčebných strategií k eliminaci faktoru [5].

K eradikaci inhibitoru by mělo být přistoupeno co nejdříve po zjištění diagnózy. Existuje několik postupů: lze použít samotné kortikosteroidy – nejčastěji používaným je prednison v dávce 1 mg/kg, který vyvolává remisi až u 75 % nemocných. Z cytostatik je podáván cyklofosamid, který může v kombinaci s prednisonem navodit remisi až u 79 % nemocných. Medián navození remise je u obou těchto režimů v horizontu 5–7 týdnů [1]. Cyklosporin A je považován za lék druhé volby [2, 12]. Při použití monoklonální protilátky proti CD20 lymfocytům – rituximabu – nastává remise v 80–88 % případů a bývá někdy doporučována jako léčba první volby [1, 12] či u nemocných se závažným průběhem [13]. Imunoadsorpcí s podáním FVIII vede současně k léčbě krvácení i eradikaci. Obvykle nastává rychlá kontrola krvácení bez detekce inhibitoru v mediánu 3 dnů a k navození kompletní remise v 88 % případů dochází v mediánu 14 dnů [14].

Závěr

Pacientka měla týden před přijetím na ARK negativní vyšetření na cirkulující antikoagulans, s odstupem jednoho týdne po opakovaných operačních revizích a intenzivní substituci krevními deriváty bylo prokázáno cirkulující antikoagulans o síle přes 7 BU. Je zřejmé, že k navýšení hladiny inhibitoru došlo po opakovaném podání ČMP. Ačkoliv podaná ČMP přechodně mírně korigovala aPTT, docházelo k nárůstu inhibitoru v důsledku imunitní odpovědi a následně ke stále se zhoršujícímu krvácení. Rozvinutý stav již nepomohlo vyřešit ani podání přípravku NovoSeven®, i když po jeho podání došlo ke krátkodobé korekci aPTT. Opakované podání NovoSeven® jsme vzhledem k celkovému stavu nemocné neindikovali. Podání prednisonu jsme vzhledem k rozsáhlé operační ráně a rozvíjející se těžké sepsi nepovažovali za přínosné.

Získaná hemofilie A je vzácné, ale léčitelné onemocnění. Při diagnostice krvácivých projevů je nutné na tuto diagnózu nezapomínat – na možnost inhibitoru koagulace upozorní izolované prodloužené aPTT. Postup léčby je nutné konzultovat s hematologickým pracovištěm, které má s diagnostikou a léčbou daného onemocnění zkušenosti. Je třeba mít na paměti, že podání mražené plazmy může ve výsledku daný stav paradoxně zhoršit. Je vždy nutné zvážit přínos léčby pro pacienta z důvodů medicínských i ekonomických, neboť se jedná o terapii stále velmi nákladnou.

Literatura

1. Shander, A., Walsh, C. E., Cromwell, C. Acquired hemophilia: a rare but life-threatening potential cause of bleeding in the intensive care unit. *Intensive Care Med.*, 2011, 37, p. 1240–1249.
2. Shetty, S., Bhave, M., Ghosh, K. Acquired hemophilia A: Diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmunity Reviews*, 2011, 10, p. 311–316.
3. Bulíková, A., Smejkal, P., Zavřelová, J., Chlupová, G., Penka, M. Získané inhibitory krevního srážení. *Interní Med.*, 2008, 10, 7 a 8, p. 336–339.
4. Collins, P. W., Hirsh, S., Baglin, T. P. et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Hemophilia Centre Doctor's Organisation. *Blood*, 2007, 109, p. 1870–1877.
5. Ma, A. D., Carrizosa, D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology*, (Am Soc Hematol Educ Program) 2006, p. 432–437.
6. Lak, M., Sharifian, R. A., Karimi, K., Mansouritorghabeh, H. Acquired hemophilia A: clinical features, surgery and treatment of 34 cases, and experience of using recombinant factor VIIIa. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2010, 16, p. 294–300.
7. Sallah, S. Treatment of acquired hemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*, 2004, 10, p. 169–73.
8. Cattaneo, M. Review of clinical experience of desmopres-

- sin in patients with congenital and acquired bleeding disorders. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 1997, 14, p. 10–14.
9. **Abshire, T., Kenet, G.** Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor FVIII or IX inhibitors. *J. Thromb. Haemost.*, 2004, 2, p. 899–909.
10. **Collins, P. W.** Treatment of acquired hemophilia A. *J. Thromb. Haemost.*, 2007, 5, p. 893–900.
11. **Gandini, G., Franchini, M., Manzato, F., Lippi, G., Aprili, G.** A combination of prednisone, high-dose intravenous immunoglobulin and desmopressin in the treatment of acquired hemophilia A with high-titer inhibitor. *Haematologica*, 1999, 84, p. 1054.
12. **Hay, C. H. R. M., Collins, P. W., Keeling, D. M., Liesner, R.** The diagnostics and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br. J. Haematol.*, 2006, 133, p. 591–605.

13. **Franchini, M., Veneri, D., Lippi, G., Stenner, R.** The efficacy of rituximab in the treatment of inhibitor-associated haemostatic disorders. *Thromb. Haemost.*, 2006, 96, p. 119–125.
14. **Zeitler, H., Ulrich-Merzenich, G., Hess, L. et al.** Treatment of acquired haemophilia by the Bonn-Malmö protocol: documentation of an in vivo immunomodulation concept. *Blood*, 2005, 105, p. 2287–2293.

Do redakce došlo dne 10. 2. 2012.

Do tisku přijato dne 10. 3. 2012.

Adresa pro korespondenci:

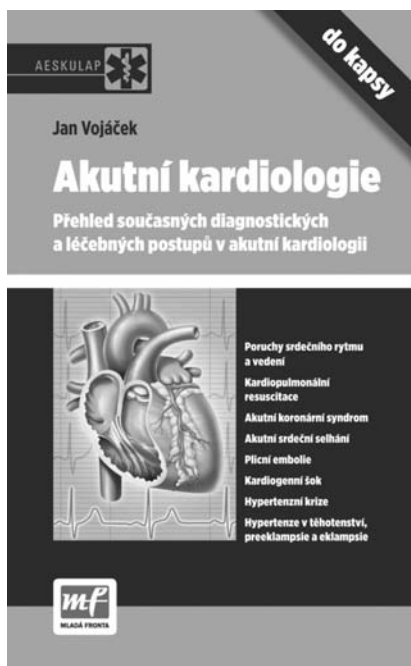
MUDr. Miloš Chobola

Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail: milos.chobola@fnusa.cz



AKUTNÍ KARDIOLOGIE DO KAPSY

prof. MUDr. Jan Vojáček, DrSc., FESC, FACC

Edice Aeskulap

ISBN: 978-80-204-2479-2

Cena: doporučená cena 220 Kč

Formát: A5, 110 x 180 mm, 128 stran, barevně, vazba brožovaná

Praktická příručka se zabývá aktuální problematikou současné medicíny – akutními stavy v kardiologii. Stále platí, že kardiovaskulární choroby jsou nejčastější příčinou smrti a častou příčinou pracovní neschopnosti a invalidity.

Autor krátce a stručně informuje lékaře o nejčastějších akutních příhodách v kardiologii a na základě současných platných doporučení České kardiologické společnosti uvádí, jak co nejlépe postupovat u jednotlivých popsáných akutních stavů.

Obsahem publikace jsou kapitoly o poruchách tvorby a vedení srdečního rytmu, kardiopulmonální resuscitaci, akutních koronárních syndromech, akutním srdečním selháním, akutním plicním edému, kardiogenním šoku, akutní plicní embolii, hypertenzní krizi, nestabilní angině pectoris a náhlé srdeční smrti.

Poslední kapitola se velmi stručně zabývá preeklampií a eklampií u těhotných žen. Cenná je též podrobná informace o současných zásadách kardiopulmonální resuscitace u dospělých a dětí.

V každé kapitole jsou stručně popsány příznaky onemocnění, které charakterizují srdeční příhodu, a diferenciálně diagnostické možnosti a léčebné algoritmy tak, aby se lékař mohl rychle rozhodnout o strategii léčebného zákroku a dalších nezbytných opatřeních jak v rámci přednemocniční péče, tak v nemocničním zařízení.

Knížka je určena všem lékařům, kteří se s problematikou akutních stavů ve své praxi setkávají, především pak internistům a kardiologům, a to nejen v terénu, v ambulancích, ale především na lůžkových odděleních, jednotkách intenzivní péče a koronárních jednotkách.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.