

Edinsel hemofili A deneyimi

Experience of acquired haemophilia A

Elif Selvioğlu, Merve Bıyıklı, Emine Esra Güner, İrfan Yavaşoğlu

Gönderilme tarihi: 28.02.2020

Kabul tarihi: 08.06.2020

Özet

Edinsel hemofili A, hemofili aile öyküsü olmayan bireylerde endojen faktör VIII (FVIII)'e karşı gelişen oto antikorlar sebebiyle oluşan nadir bir kanama bozukluğudur. İnsidansı milyonda 1,30-1,50 olarak bildirilmiştir. Klinik olarak spontan kanama riskinin yüksek olduğu ciddi hemofili A'ya benzer ancak kanamalar daha çok mukokütanöz, yumuşak doku veya gastrointestinal kanama şeklindedir. İnhibitör gelişimi Hemofili A vakalarında önemli sorunlardan biridir. Edinsel hemofili A tedavisinde birinci seçenek tedaviler baypas yapıcı ajanlardır. Bu amaçla rekombinant faktör VIIa ve aktive protombin kompleks konsantreleri kullanılmaktadır. Burada edinsel hemofili A ve faktör VIII inhibitör pozitifliği olan bir olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Faktör VIII, inhibitör, hemofili A, edinsel.

Selvioğlu E, Bıyıklı M, Güner EE, Yavaşoğlu İ. Edinsel hemofili A deneyimi. Pam Tıp Derg 2021;14:263-266.

Abstract

Acquired hemophilia A is a rare bleeding disorder caused by autoantibodies to endogenous factor VIII (FVIII) in individuals without a family history of hemophilia. Its incidence is reported to be 1.30-1.50 per million. Clinically it is similar to severe hemophilia A, where the risk of spontaneous bleeding is high, but bleeding is mostly mucocutaneous, soft tissue or gastrointestinal bleeding. Inhibitor development is one of the major problems in hemophilia A cases. Bypassing agents are the first-line treatments for acquired hemophilia A. For this purpose, recombinant factor VIIa and activated protombin complex concentrates are used. We present a case with acquired Hemophilia A and factor VIII inhibitor positivity.

Key words: Factor VIII, inhibitor, hemophilia A, acquired.

Selvioglu E, Biyikli M, Guner EE, Yavasoglu I. Experience of acquired haemophilia A. Pam Med J 2021;14:263-266.

Giriş

Edinsel hemofili A (AHA), hemofili aile öyküsü olmayan bireylerde endojen faktör ilişkilidir. 20-40 yaş arası gebeliğin etkisiyle belirgin kadın hakimiyeti dışında her iki cinsiyette eşit görülür [1]. Klinik olarak spontan kanama riskinin yüksek olduğu ciddi hemofili A'ya benzer ancak kanamalar daha çok mukokütanöz, yumuşak doku veya gastrointestinal VIII (FVIII)'e karşı gelişen oto antikorlar sebebiyle oluşan nadir bir kanama bozukluğudur. İnsidansı milyonda 1,30-1,50 olarak bildirilmiştir. Otoantikör gelişimi tipik olarak, 20-30 yaş arası (postpartum inhibitörlerin etkisiyle) ve 68-80 yaş arası olmak

üzere bifazik dağılım gösterir. Hastaların %85'i 60 yaşın üzerinde olup; yaş kötü prognozla ve kanamalarla ilişkilidir [2, 3]. Hemofili A hastalarında faktör seviyesindeki ciddi düşüşe rağmen; trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları ve Von Willebrand faktörü düzeyi normaldir [4]. Tablo değişen düzeylerde uzamış APTT'ye sebep olur, bu durum normal plazma eklenmesi ile düzelmez. FVIII düzeyleri düşük olup FVIII inhibitör varlığı tanı koydurur. FVIII'e karşı gelişen bu antikorlar genellikle IgG4 sınıfından olup bazen de IgG1 ve IgM sınıfındandır [5]. Burada rekombinant faktör VIIa ile tedavi edilen faktör VIII inhibitör pozitif edinsel Hemofili A vakası sunulmuştur.

Elif Selvioğlu, Arş. Gör. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, e-posta: elifbilgilis@gmail.com (orcid.org/0000-0002-9829-9121) (Sorumlu Yazar)

Merve Bıyıklı, Arş. Gör. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, e-posta: biyiklimerve@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-6833-8217)

Emine Esra Güner, Arş. Gör. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye, e-posta: esraguner91@gmail.com (orcid.org/0000-0002-0091-3518)

İrfan Yavaşoğlu, Prof. Dr. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye, e-posta: dryavas@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1703-2175)

Olgu 1

Otuz üç yaşında kadın hasta 2 aydır oluşan vücutta yaygın ekimoz şikayeti ile başvurdu. Öyküsünde bilinen hastalığı veya kanama bozukluğu bulunmamaktaydı. Ancak 7 yıl önce otoimmün hepatit nedeni ile tedavi edilmişti. Başvurusunda sol kolda 27x15 cm, sol bacadaki 22x7 cm, tibia anteriorunda, sol poplitealde 4x4 cm, sağ poplitealde 3x3 cm, sağ diz inferiorunda 6x5 cm ekimotik alanlar mevcuttu. Fizik bakıda başka patolojik bulguya rastlanmadı. Laboratuvarında; hemoglobin 8,4 gr/dL, lökosit $11,01 \times 10^3/\text{mkrL}$, nötrofil $8,20 \times 10^3/\mu\text{l}$, lenfosit $1,76 \times 10^3/\mu\text{l}$, trombosit $586 \times 10^3/\mu\text{l}$, eritrosit sedimentasyon hızı 83 mm/saat, APTT 45,2 sn olarak ölçüldü. APTT mixing testi 43,8 sn, Faktör VIII düzeyi %0,2, Faktör IX düzeyi %56,9 idi. Lupus antikoagülanı negatifti. Hastamızın kanamasının yüzeysel olması nedeniyle faktör yerine koyma tedavisi düşünülmedi, olası inhibitör varlığını eradike etmek amacıyla 1 mg/kg metilprednizolon başlandı. Faktör VIII inhibitör düzeyi gönderildi ancak teknik şartlar nedeniyle 1 haftalık bekleme süresi mevcuttu. Kortikosteroid tedavisi altında APTT takibi yapıldı ancak belirgin düşüş gözlenemedi. Faktör VIII inhibitör pozitifliği (8 Bethesda Ünitesi) saptandı. Anti nükleer antikor 1/100 titrede pozitif, anti RF, anti CCP, anti kardiyolipin antikorlar negatifti. İmmunglobulin düzeyleri normal sınırlardaydı. Hastaya rekombinant faktör VIIa 90 mikrogram/kg 5 gün uygulandı. Beş gün intravenöz immunglobulin 400 mg/kg f(IVIG) verildi. Rekombinant faktör VIIa tedavisi altında APTT ile takibi yapıldı ve APTT düşüşü sağlandı. Hastamız metilprednizolon ve idame oral siklofosfamid tedavisi ile taburcu edildi. Taburculuk sonrası klinik yanıt alındı, metilprednizolon tedrici olarak azaltılarak kesildi. Hastanın kontrollerinde akut hepatit tablosu tespit edildi. Karaciğer nakli gerekliliği nedeniyle sevk edildiği merkezde hayatını kaybetti.

Olgu 2

Yetmiş beş yaşında erkek hasta sağ bacak ve sağ kolda oluşan morluk nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Olgunun özgeçmişinde bilinen kronik hastalığı yoktu, 2 ay önce pelvik bölgede hematoma öyküsü mevcuttu. Fizik bakıda sağ bacadaki sınırları düzensiz 10x15 cm ekimoz, sağ kolda 5x6 cm ekimoz mevcuttu. Batın muayenesinde organomegali saptanmadı, kardiyak muayene olağan, solunum sesleri

doğaldı. Laboratuvarında hemoglobin 7,9 gr/dL, lökosit $9,15 \times 10^3/\mu\text{l}$, nötrofil $6,84 \times 10^3/\mu\text{l}$, trombosit $278 \times 10^3/\mu\text{l}$, INR 1,02, Aptt 67,2 sn, sedimentasyon 116 mm/saat, LDH 497 U/L (n: 0-248 U/L), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri olağandı. Anemi ve sedimentasyon yüksekliği nedeniyle gönderilen immunfiksasyon elektroforezlerinde monoklonal gamapati saptanmadı. Akciğer grafisi ve ultrasonografik değerlendirmelerinde maligniteye işaret eden bulgu yoktu. Anemi ve LDH yüksekliği kanama ve yıkım tablosuna sekonderdi. Aptt mixing testi 54,1 saniye idi. Faktör VIII düzeyi %0,3, Faktör IX düzeyi %71,9 idi. Faktör VIII inhibitör düzeyi 7 Bethesda Ünitesi (pozitif) sonuçlandı. Olguya 100 mg/gün (1 mg/kg) metilprednizolon tedavisi 7 gün verildi. Aptt düşüşü (22,4 sn) ve klinik düzelme sağlandı. İdame tedavi olarak metilprednizolon tedrici olarak düşülerek devam edildi. 6. ayda alt ekstremitelerde parmaklarında artrit ve eritem gelişti. Siklofosfamid 50 mg/gün oral eklendi. Olgunun siklofosfamid tedavisi altında 1. ayda konjunktival kanama ve Aptt yüksekliği gelişmesi üzerine haftalık ritüksimab 375 mg/m² tedavisine geçildi. Dört kür ritüksimab ile Aptt düşüşü ve klinik düzelme sağlandı. Hasta 1 yıldır remisyonda izlenmektedir.

Olgu 3

Altmış sekiz yaşında erkek hasta karın ağrısı nedeniyle başvurdu. Bilinen hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus ve astım tanıları mevcuttu. Fizik bakıda batın rahat, organomegali veya ele gelen lezyon yoktu. Kardiyak inceleme olağan, solunum muayenesinde ekspiriyum uzamış ve ronküs mevcuttu. Abdomen ultrasonografisinde nefrolitiazis saptandı. Kalça ağrısı nedeniyle çekilen kalça manyetik rezonans görüntülemesinde; sağda psoas lojunda hematoma görüldü. Hastanın 1 ay önce düşme öyküsü mevcuttu. Laboratuvarında hemoglobin 7,1 gr/dL, lökosit $12,58 \times 10^3/\mu\text{l}$, nötrofil 9,99 $\times 10^3/\mu\text{l}$, trombosit $491 \times 10^3/\mu\text{l}$, Aptt 62,4 sn, sedimentasyon 116 mm/saat, LDH 379 U/L, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri olağandı. Anemi ve sedimentasyon yüksekliği nedeniyle bakılan immunfiksasyon elektroforezlerinde monoklonal gamapati saptanmadı. Maligniteye işaret eden bulguya rastlanmadı. Aptt mixing testi 41,1 saniye idi. Faktör VIII düzeyi %0,2, Faktör IX düzeyi %96,7 idi. Faktör VIII inhibitör düzeyi 11 Bethesda Ünitesi (pozitif) idi. Olguya edinsel hemofili A nedeniyle azathiopürin

150 mg/gün başlandı. Faktör VIII inhibitör pozitifliği nedeniyle siklofosamid 50 mg/gün eklendi. Hastada izlemde omuz ağrısı gelişti. Omuz bölgesine yapılan ultrasonografide sağda supraspinatus kası içerisinde hematoma izlendi. Tedaviye ritüksimab 500 mg/hafta eklendi. Ritüksimab tedavisi altında konjunktival hemoraji gelişmesi üzerine insan protrombin kompleksi (Cofact) 2500 ünite verildi. Klinik yanıt alınamadı. Kanamanın devam etmesi üzerine anti hemofilik faktör VIII (Feiba) 50 U/kg 5 gün verildi. Konjunktival hemoraji geriledi. Hasta ritüksimab, siklofosamid ve azathiopürin tedavisi ile taburcu edildi. Supraspinatus hematoma ultrasonografi ile takip edildi, tedavi ile geriledi. Hastanın takipleri APTT düzeyi ve klinik durum ile yapılmakta olup son APTT 27,4 saniyedir. Takiplerine düzenli olarak devam etmektedir.

Tartışma

Edinsel hemofili A (AHA), hemofili aile öyküsü olmayan bireylerde endojen faktör VIII (FVIII)'e karşı gelişen oto antikorlar sebebiyle oluşan nadir bir kanama bozukluğudur. FVIII düzeyleri düşük olup FVIII inhibitör varlığı tanı koydurur. Klinik olarak spontan kanama riskinin yüksek olduğu ciddi hemofili A'ya benzer ancak kanamalar daha çok mukokütanöz, yumuşak doku veya gastrointestinal kanamalar şeklindedir. Olguların çoğu idiyopatik (%50) olup, geri kalanı otoimmün bozukluklarla ve malignite ile ilişkili veya postpartum dönemde görülmektedir [6]. AHA en sık romatoid artrit ile birlikte görülür [7]. Ölüm oranı %7,9-%22'dir ve bu hastalar ilk semptomların gelişmesinden sonraki ilk hafta içinde ölmektedir [8-10]. AHA'nın kesin tedavisi, otoantikorun immüsupresyon yoluyla yok edilmesini içerir, ancak hastalar ağır ve ölümcül kanama riski altında olduğu için, eradikasyon tedavisi başarılı olana kadar kanamaları tedavi etmek için hemostatik tedavi gereklidir. Hastaların yaklaşık %70-80'inde tam remisyon sağlayan en yaygın kullanılan tedavi stratejisi, tek başına steroidler ve siklofosamidten oluşmaktadır [11]. Hemostatik tedavi için, by-pass edici ajanlardan rFVIIa veya plasma deriveleri(APCC) birinci basamak tedavi olarak kullanılmalıdır [12]. Olgu 1'de kanama yumuşak dokuya sınırlı idi. Olgumuzda otoimmün bir hastalıkla birliktelik görülmezken

ANA pozitifliği mevcuttu. Hastamızda inhibitör eradikasyon tedavisine başlandı ancak etki süresi nedeniyle hemostatik tedavi de verildi. Hemostatik tedavi ve eradikasyon tedavisi ile klinik ve laboratuvar düzelme sağlandı. Ritüksimab, FVIII otoantikorlarını yok ederek edinilmiş hemofili tedavisine alternatif bir yaklaşımdır [13]. Olgu 2 ve olgu 3'te siklofosamid tedavisi altında konjunktival kanama gelişmesi nedeniyle Ritüksimab tedavisine geçildi. AHA nadir bir hastalık olmakla birlikte her türlü ani kanama durumunda özellikle hematoloji, kadın doğum, romatoloji hekimleri olmak üzere uzman hekimlerin aklına gelmeli; hastalar tedavi ve takip için mümkünse referans merkezlere yönlendirilmelidir.

Sonuç olarak, AHA, yönetimi doktorlar için büyük bir zorluk teşkil eden nadir görülen fakat sıklıkla hayatı tehdit eden bir durumdur. Bu ciddi kanama bozukluğunun derhal tanınması ve erken ve agresif bir tedavi zorunludur, çünkü tanınan gecikmeler veya yetersiz tedaviler hala yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clin Chim Acta* 2008;395:14-18. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.05.003>
2. Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired hemophilia A. *Br J Haematol* 2004;124:86-90. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04731.x>
3. Collins P, Hirsch S, Baglin TP, 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-029850>
4. Ege B, Geyik A, Utkun M. Hemofili A tanısı almış bir hastada meydana gelmiş odontojenik apsenin tedavisi. *J Biotechnol and Strategic Health Res* 2018;2:205-211.
5. Hay CR. Factor VIII inhibitors. *Haemophilia*. 1995;2:14-21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.1995.tb00117.x>
6. Fosbury E, Drebes A, Riddell A, Chowdary P. Review of recombinant anti-haemophilic porcine sequence factor VIII in adults with acquired haemophilia A. *Ther Adv Hematol* 2017;8:263-272. <https://doi.org/10.1177/2040620717720861>

7. Kruse Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017;92:695-705. <https://doi.org/10.1002/ajh.24777>
8. Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:517-523. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e32832ca388>
9. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol* 2005;80:55-63. <https://doi.org/10.1002/ajh.20390>
10. Delgado J, Jimenez Yuste V, Hernandez Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121:21-35. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x>
11. Franchini M, Castaman G, Coppola A, et al. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus* 2015;13:498-513. <https://doi.org/10.2450/2015.0141-15>
12. Franchini M, Vaglio S, Marano G, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology* 2017;22:514-520. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1319115>
13. Zeng Y. et al. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:011907. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011907.pub2>

Yazarların makaleye olan katkıları

İ.Y. ve E.S. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. E.S. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini E.S., M.B. ve E.E.G. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü E.S. tarafından yazılmış, İ.Y. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Hasta onamı: Hastalardan yazılı hasta onamı alınmıştır.