

## СТЕЧЕНА ХЕМОФИЛИЈА А У ПОСТПАРТАЛНОМ ПЕРИОДУ – ПРИКАЗ БОЛЕСНИЦЕ

Мирјана МИТРОВИЋ-ВАСИЉЕВИЋ, Милена ТОДОРОВИЋ, Дарко АНТИЋ, Јелена БИЛА

Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Стечена хемофилија А је ретко аутоимуно обољење узроковано аутоантителима на фактор VIII (FVIII). Она се код особа без претходних појава крварења очитује тешким хеморагијским синдромом. Стечена хемофилија А је, такође, ретка компликација трудноће. Манифестује се вагиналним крварењем или крварењем после царског реза. Лечење од ове болести подразумева заустављање крварења и ерадикацију инхибитора.

**Приказ болесника** Приказана је болесница са стеченом хемофилијом А, дијагностикованом после обилног постпарталног вагиналног крварења (иницијалног нивоа FVIII 2% и титра инхибитора на FVIII 16 БЈ). Конвенционална супституциона терапија трансфузијама плазме, криопреципитата и еритроцита, као ни локалне хируршке мере (киретажа, тампонада утеруса и вагине, уз пласирање хемостатских шавова на задњу усну грлића материце), нису довеле до заустављања крварења. Крварење је успешно заустављено применом рекомбинантног фактора VIIa (rVIIa), док је ерадикација инхибитора вршена применом кортикостероида (преднизон). Титар инхибитора се у току прве три недеље лечења смањило за више од 50%.

**Закључак** Искуства у лечењу стечена хемофилије А у трудноћи и постпарталном периоду утемељена су на лечењу мањих серија болесница или појединачних случајева. У Институту за хематологију Клиничког центра Србије досад је дијагностиковано и лечено осам болесника са стеченом хемофилијом. На основу нашег искуства и навода из литературе може се закључити да се, уколико се брзо успостави дијагноза и адекватно примењују терапије rVIIa и имunosупресивима, може дати повољна прогноза исхода стечене хемофилије у постпарталном периоду.

**Кључне речи:** стечена хемофилија А; постпартални период; активирани рекомбинантни фактор VII (rVIIa); имуносупресивна терапија

### УВОД

Стечена хемофилија А је ретко аутоимуно обољење узроковано аутоантителима на фактор VIII (FVIII). Болест се одликује тешким хеморагијским синдромом код особа без претходних појава крварења и високим морталитетом 8-22% [1]. У преко 50% случајева болест је идиопатска, али може бити удружена са другим аутоимуним болестима (17-18%), солидним туморима, лимфолиферативним болестима, кожним обољењима, применом лекова (пеницилином и интерфероном), инфекцијама и хроничном реакцијом калем-против-даваоца (GvHD) [1]. Досадашњим искуством обухваћено је лечење мањих серија болесница или појединачни случајеви хемофилије А стечене у трудноћи и постпарталном периоду, који може трајати и годину дана по порођају [1]. Инхибитор се најчешће развија после порођаја у којем долази до вагиналног крварења или крварења после царског реза [1].

Лечење од ове болести подразумева заустављање крварења и ерадикацију инхибитора [1-3]. Контрола крварења остварује се применом локалних мера и такозваних FVII bypassing лекова: активiranог рекомбинантног фактора VII (rVIIa) или антиинхибиторског комплекса фактора VIII (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity – FEIBA). Примена дезмопресина препоручљива је на болесницима са концентрацијом FVIII већом од 3% [1, 2]. Ерадикација инхибитора мора започети одмах по успостављању дијагнозе, приме-

ном кортикостероида или ритуксимаба у првој терапијској линији. Ако се првом терапијском линијом не постигне жељени ефекат, треба размотрити примену других имunosупресива: цитотоксичних лекова (циклофосамида, азатиоприна, комбиноване терапије), интравенских имуноглобулина, циклоспорина А и имуноадсорпције. Будући да настанак и критичност крварења нису у зависности од титра инхибитора, терапија се мора наставити до његове потпуне ерадикације [2]. Појава рецидива је могућа, али ретка [1].

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 21 годину порођена је без компликација вагиналним путем и родила је здраво дете. Седам дана по порођају наступило је обилно вагинално крварење. Гинеколошким прегледом и ултразвуком утврђена су постојања већег коагулума у вагини и проширеног кавума утеруса, те је ординирана инструментална ревизија (патохистолошки преглед евакуисаног садржаја: *residua post graviditas*), након чега је болесница отпуштена с лечења. Двадесет четири сата после интервенције развио се хеморагијски шок са 40 g/l хемоглобина, због чега је она хитно хоспитализована у гинеколошком одељењу надлежне регионалне болнице. Првог дана хоспитализације је, са намером да се заустави крварење, у два наврата вршена киретажа, а потом и тампонада утеруса и вагине, уз пласирање хемостатских шавова на задњу усну грлића ма-

терице. Због развоја клиничке и радиографске слике акутног респираторног дистрес синдрома (ARDS) са сагурацијом кисеоника од 49%, болесница је подвргнута вештачкој вентилацији. На пријему су при испитивању хемостазе установљени: продужено протромбинско време (15,6 s) и *aPTT* (64 s), снижен ниво *FVIII* (9%) и *FVII* (38%), док су концентрације фибриногена, *FII* и *FV* биле у референтним границама. Болесница је одмах по пријему на гинеколошко одељење примила 1700 ml деплазматисане крви, 660 ml свеже замрзнуте плазме (СЗП) и 160 ml криопреципитата. Крварење је трајало, вредност хемоглобина коригована је на 97 g/l и *aPTT* је увећан на 82,2 s. Четвртог дана извршена је детампонада утеруса. Шестог дана гасне анализе биле су у граници нормалног. На рендгенограму плућа болеснице запажена је регресија плућних промена, те је механичка вентилација обустављена. Због обилног вагиналног крварења настављена је интензивна трансфузиона потпора. Током шестодневног лечења у регионалном центру болесница је примила укупно 3180 ml деплазматисане крви, 3480 ml СЗП и 1040 ml криопреципитата. Током болничког лечења уочено је постепено смањење концентрације *FVIII* на 0,83%, као и пад концентрације *FXI* на 39%, док су се концентрације *FIX* и *FXI* одржавале на доњој граници (*FIX* 66%, *FXI* 6%).

Лечење болеснице је, због манифестног хеморагијског синдрома, настављено на Институту за хематологију КЦС. На пријему у ту установу она је у анамнези навела ретке, краткотрајне губитке свести, који нису били предмет детаљнијег испитивања. Негирала је раније постојање хеморагијског синдрома и узимање лекова. Била је бледа и имала је оскудна вагинална крварења. Крвна слика на пријему, изражена вредносним параметрима: *Hb* 89 g/l, *Hct* 0,24, *MCV* 84, *Le*  $8,9 \times 10^9/l$ , *Tr*  $286 \times 10^9/l$ . Тестови хемостазе показали су следеће вредности: фибриноген 6,03 g/l, *PV* 112%, *aPTT* 73,7 s, *D*-димер 288  $\mu\text{g/l}$ , *KCT* 163 s, *LA1* 43 s, *FVIII* 2%, *FIX* 72%, *FXI* 48%, *FXII* 50%, инхибитор на *FVIII* 16 BJ. Биохемијским анализама установљене су блага хипопротеинемичка (протеини 51 g/l), хипоалбуминемичка (29 g/l), хипонатремија (132 mmol/l), док су сви остали параметри били у референтним границама. Антинуклеарна антитела нису нађена. Гинеколошки преглед је потврдио присуство веће количине коагулума у вагини, пролазне за два попречна прста и нормалне дубине. Грлић бачваст, пролазан за два прста. У истом сегменту палпирана је већа количина коагулума, која је у току прегледа евакуисана дигиталном киретажом *ex utero*. Утерус величине мушке пенице. Гинеколошким прегледом ултразвуком установљен је индиферентни положај утеруса дужине 78 mm, anteriorno-posteriorног пречника 56 mm, трансверзалног пречника 75 mm, правилног облика и нормалне грађе. Матерична шупљина била је проширена за постпартални период, промера 31×10 mm, а нешто веће димензије материчне шупљине условљене округлом, јасно ограниченом хиперехогеном структуром

8×9 mm у истмичном делу утеруса, на предњем зиду материце. Аднекси су били у границама нормалног. У Дагласовом простору била је присутна слободна течност, запремине одговараће дијаметру 16×33×16 mm. Дијагностички се диференцијално сумњало на миом или на организовано детритусно ткиво. Вагинални брисеви били су стерилни. Гинеколошки конзилијум био је мишљења да нема индикација за хитно хируршко лечење.

Пошто је – утемељена на *aPTT* продуженом на 73,7 s, сниженој концентрацији *FVIII* (8%) и присуству инхибитора на *FVIII* (16 BJ) – постављена дијагноза стечене хемофилије А, одмах по хоспитализацији започета је примена *rFVIIa* у интравенској дози од 90  $\mu\text{g/kg}$  на два сата. Крварење је заустављено са две дозе *rFVIIa* од по 4,8 mg *rFVIIa*. Другог дана болничког лечења наступила је нова епизода вагиналног крварења, која је изискивала примену лека. Прве три дозе *rFVIIa* даване су на два сата, да би потом интервал давања био продужен на три до четири сата. За заустављање ове епизоде крварења употребљено је десет доза лека. Вагинално крварења у потпуности је престало 52 сата по иницијалној примени *rFVIIa*. Дато је укупно 12 доза од по 4,8 mg *rFVIIa*. Једнократно је примењена и доза дезмопресина од 20  $\mu\text{g}$ , којом је ниво *FVIII* са 7% повећан на 16%. (Тестови хемостазе пре примања *DDAVP* показали су следеће вредности параметара: *PTT* 58,5 s, *vWF* 84%, *FVIII* 7%, време лизе еуглобулина дуже од два часа. Тридесет минута по примени *DDAVP* тестовима су забележене другачије вредности: *PTT* 42 s, *vWF* 112%, *FVIII* 16%, време лизе еуглобулина 1 час). Истовремено је, у складу са протоколом лечења од стечених хемофилија, започета имуносупресивна терапија преднизолом 1 mg/kg (2×20 mg p.o. на дан). По препоруци гинеколошког конзилијума настављено је с применом утеротоника (окситоцина у континуираној инфузији, у дози од 30 ИЈ/У) и лечењем антибиотикима (имипенемом, метронидазолом, теикопланином) и антимиотиком (флуконазолом). Седам дана по заустављању крварења и окончању примене *rFVIIa* болесница је претрпела два епилептичка *grand mal* напада. Тестовима хемостазе тада су забележене следеће вредности: фибриноген 1,98 g/l, *PV* 71%, *PTT* 73,4 s, *D*-димер 253  $\mu\text{g/l}$ . *СТ* ендокранијума приказао је дифузни едем мозга без знакова хеморагије. Ординирана је антиедематозна терапија манитолом и дексаметазоном, уз интравенозно давање диазепама, а потом је у лечење уведена антиепилептична терапија валпроинском киселином (2×1 таблета). Електроенцефалограм (ЕЕГ) и налази контролног *СТ*, добијени два дана након тога, били су нормални. По консултацијама с неурологом настављена је терапија валпроинском киселином.

Током имуносупресивне терапије долази до постепеног скраћења *aPTT*, уз повећање концентрације *FVIII* и смањење титра инхибитора на *FVIII* (двадесет првог дана имуносупресивне терапије *aPTT* је био 48 s, *FVIII* 9%, титра инхибитора на *FVIII* 2,75 BJ).

Болесници је непосредно пре отпуста из десне вене субклавије извађен централни венски катетер, уз претходну профилактичку примену *rFVIIa* у једнократној дози од  $90 \mu\text{g}/\text{kg}$  ( $4,8 \text{ mg}$ ). Интервенција је протекла без компликација. Контролни радиограм срца и плућа два сата после интервенције је, као и 24 часа након ње, био у границама нормалног. По отпусту је, наредне три недеље до контроле, настављена примена кортикостероидне терапије преднизолом  $0,5 \text{ mg}/\text{kg}$  на дан.

## ДИСКУСИЈА

Искуства у лечењу од стечене хемофилије А у трудноћи и постпарталном периоду стечена су са мањим серијама болесница или са појединачним случајевима. У хемофилији са титром инхибитора већим од 5 *BJ* прихваћени принципи лечења подразумевају хитно заустављање крварења применом *rFVIIa* или *FEIBA*, уз истовремено имunosупресивно лечење (најчешће кортикостероидима) [1, 2].

Активирани рекомбинантни фактор VII (*rFVIIa*) током лечења болесника са инхибитором не доводи до пораста титра инхибитора. Он у фармаколошким дозама изазива директну активацију фактора X (*FX*) на површини активираних тромбоцита. Активирани *FX* изравно претвара протромбин у тромбин и успоставља стварање фибринског коагулума из фибриногена. *rFVIIa* примењен као прва терапијска линија успешно зауставља крварење у преко 95% случајева [3]. Нежељени ефекти које он ствара су – у најгорем случају – појаве тромбоза.

Код болеснице са стеченом хемофилијом (са нивоом *FVIII* 2% и титром инхибитора од 16 *BJ*) манифестованом обилним и продуженим вагиналним крварењем у постпарталном периоду контрола крварења остварена је применом *rFVIIa* у интравенској дози од  $90 \mu\text{g}/\text{kg}$  на два сата. Крварење је заустављено 52 сата након иницијалног давања применом 12 доза од по  $4,8 \text{ mg}$ . Истовремено, подвргнута је и двадесетједнодневном имunosупресивној терапији преднизолом у дози од  $1 \text{ mg}/\text{kg p.o.}$  на дан, чиме је значајно смањен титар инхибитора *FVIII*, са 16 *BJ* на 2,75 *BJ*. Примена

кортикостероида је, како протокол и налаже, настављена и по отпусту.

Седмог дана по примени *rFVIIa* болесница је претрпела два епилептичка *grand mal* напада. Тиме је била наметнута дилема: да ли се развило крварење или пак тромбоза? Вредност *D*-димера била је у референтним границама и налази *CT* прегледа ендокранијума (иницијални и после 48 часова) били су нормални, те је могућност тромбозе или крварења била искључена. На основу накнадно добијених анамнестичких података сазнало се да је болесница више година уназад имала сличне кризе свести, али и да је они нису подстакли да се јави лекару.

У Институту за хематологију КЦС досад је дијагностиковано и лечено укупно осам болесника са стеченом хемофилијом. Код троје њих болест је била идиопатска (37,5%), удружена с астмом, меланомом и нехочкинским лимфомом код једног болесника (12,5%), а у постпарталном периоду јавила се код две болеснице (25%) [4, 5]. На основу нашег искуства и навода из литературе може се закључити да се, уколико се брзо успостави дијагноза и адекватно примењују терапије *rFVIIa* и имunosупресивима, може дати повољна прогноза исхода стечене хемофилије у постпарталном периоду.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: Pathophysiology and treatment. In: American Society of Hematology Education Program Book. Hematology 2006. p.432-7.
2. Collins PW. Treatment of acquired hemophilia A. *Thromb Haemost* 2007; 5:893-900.
3. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia* 2007; 13(5):451-61.
4. Elezović I, Tomin D, Miljić P, Bošković D. Acquired hemophilia-current therapeutic dilemmas. In: First Balkans Immunology Conference Abstract book. Beograd; 1995. p.185.
5. Elezović I, Miljić P, Tomin D, Suvajdžić N, Bošković D, Čolović M. Management of acquired hemophilia. XVI<sup>th</sup> Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Florence, Italy, June 6-12, 1997; p.874.
6. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors – A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995; 73:1-5.

## ACQUIRED HAEMOPHILIA A PRESENTING IN POSTPARTUM PERIOD – CASE REPORT

Mirjana MITROVIĆ-VASILJEVIĆ, Darko ANTIĆ, Ivo ELEZOVIĆ, Jelena BILA, Milena TODORVIĆ  
Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

**INTRODUCTION** Acquired haemophilia A is a rare autoimmune disorder caused by factor VIII (FVIII) inhibitors. Patients may present with catastrophic bleeding, despite having no prior history of bleeding disorders. Acquired haemophilia A is a rare complication of pregnancy, typically appearing in the postpartum period. The patients usually present with bleeding related to vaginal delivery or Caesarean section. Management includes control of haemorrhage and eradication of the FVIII inhibitor.

**CASE OUTLINE** Acquired haemophilia A was diagnosed in our patient after profuse vaginal bleeding related to vaginal delivery (FVIII level 2%; FVIII inhibitor titar 16 BJ). Red cell, fresh frozen plasma and cryoprecipitate transfusions, as well as vaginal packing were ineffective. The administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa) (NovoSeven) proved effective in stopping the bleeding. To facilitate eradication of the inhibitor prednisone (30 mg orally/d) was added. After 3 weeks of

treatment, the inhibitor FVIII titar was reduced to 50%.

**CONCLUSION** Acquired postpartum haemophilia must be always considered in the differential diagnosis of postpartum haemorrhage. According to our experience and reported literature (case reports and small series), initial haemodynamic stabilization after rFVIIa (NovoSeven) administration followed by immunosuppressive therapy is highly successful. Thus, most women presenting with acquired hemophilia A in the portpartum period has favourable prognosis.

**Key words:** acquired haemophilia A; recombinant activated factor VII (rFVIIa); immunosuppressive therapy

Mirjana MITROVIĆ-VASILJEVIĆ  
Gospodara Vučića 176/12, 11000 Beograd  
E-mail: mmg@beotel.net

---

\* Рад је освојио другу награду у категорији „Урођени поремећаји хемостазе и стечени поремећаји хемостазе услед хематолошких обољења”.