

## ЛЕЧЕЊЕ ПСОАС ХЕМАТОМА КОД БОЛЕСНИКА СА ХЕМОФИЛИЈОМ И ИНХИБИТОРИМА

Драгана ЈАНИЋ, Лидија ДОКМАНОВИЋ, Нада КРСТОВСКИ,  
Предраг РОДИЋ, Јелена ЛАЗИЋ, Жељко СМОЉАНИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** У лечењу хемофиличара са критичним крварењем у мишиће, попут псоас хематома, са нарочитим потешкоћама сусрећемо се лечећи болеснике са инхибиторима.

**Приказ болесника** У овом приказу изложене су три епизоде крварења у псоас код болесника са хемофилијом и инхибиторима, успешно окончане применом активаног рекомбинантног фактора VII (rFVIIa).

**Закључак** На основу нашег искуства закључили смо да, премда су употребљене мале кумулативне дозе rFVIIa, започињање терапије у прва два сата доприноси њеном успеху. Подвргавање кућном лечењу би, стога, уз спровођење адекватне едукације оболелих и њихових породица, увелико већ актуелног у високоразвијеним земљама, свакако подстакло побољшање квалитета њиховог живота, као и остварење фармакоекономских уштеда.

**Кључне речи:** хемофилија; мишић илиопсоас; хематом; активирани рекомбинантни фактор VII (rFVIIa)

### УВОД

Хемофилија је најчешћи наследни поремећај хемостазе, праћен тешким обликом хеморагијске дијатезе. Иако болесници са хемофилијом могу да крваре у било ком делу тела, дубока крварења у мишиће и зглобове сматрају се обележјем својственом овом поремећају. Клиничка дијагноза интрамускуларних хематома је каткад отежана, пре свега услед нејасно дефинисаних симптома, а некада и због немогућности палпације дубоких мишићних маса. Мишићна крварења треба сматрати једнако тешким колико и хемартрозе, будући да она услед фиброзе и атрофије могу довести до контрактура, па чак и до настанка псеудотумора.

Облик интрамускуларног крварења којег одликује нарочита сложеност је крварење у мишић илиопсоас. Илиопсоас или бедрено-слабински мишић најснажнији је флексор натколенице. Болесници са крварењем у илиопсоас имају неодређене симптоме бола или нелагодности у доњем делу трбуха, препони или горњој регији натколенице. Код њих је уочљив и карактеристичан ход са флектираним куком ротираним ка унутра, а такође и парестезија у медијалном делу бутине или други знаци компресије феморалног нерва. Ти симптоми могу наликовати симптомима акутног апендицитиса. Болесник током физикалног прегледа обично не може да опружи ногу у куку, упркос очуваности унутрашње и спољне ротације у зглобу. Оваквим се налазом псоас хематом најчешће разликује од праве хемартрозе у зглобу кука. Клиничку дијагнозу треба потврдити ултразвуком. Адекватно лечење нужно је неодложно спровести, пошто ово крварење може довести до обилних излива крви у ретроперитонеални простор. По постављању дијагнозе потребно је хоспитализовати болесника и започети интензивну супортивну терапију, а потом приступити и вишемесечној профилакси, која би требало да траје

све док се клиничким и радиографским прегледима не установи потпуна резолуција хематома.

У лечењу од хемофилије А потребно је прва два дана одржавати ниво фактора VIII на 80-100%, а потом, од трећег дана па надаље – зарад спровођења секундарне профилаксе током физикалне терапије – на 30-60%. У земљама које оскудевају у ресурсима ови нивои, у истоветном референтном временском интервалу, знатно су нижи: 20-40%, односно 10-20% [1]. Физикална терапија кључно утиче на поновно успостављање пуне радне и функционалне способности и спречавање поновног крварења.

Тек се у понекој студији из новије литературе наводи податак о инциденцији псоас хематома [2-4]. То се вероватно да образложити тиме да се у ери модерне кућне терапије и профилаксе концентратима фактора ретко приступа регистрацији болесника. У студији америчког стручњака Ашранија (*Ashrani*) и сарадника [2] учесталост крварења у псоас износила је око 14%, у истраживању Фернандез-Палација (*Fernandez-Palazzi*) и сарадника [4] из Венецуеле оно је са око 21% било заступљено у укупним крварењима болесника са хемофилијом, док је у раду турског аутора Балкана (*Balkan*) и сарадника [3] његова фреквентност била најмања – 5,5%.

У лечењу хемофиличара са критичним крварењем у мишиће, попут псоас хематома, са нарочитим потешкоћама сусрећемо се лечећи болеснике са инхибиторима. Инхибитори су антитела усмерена против фактора VIII или фактора IX. Они су неутрализатори активности фактора и могу се развити након супституционе терапије оболелих од хемофилије. Код таквих болесника је потребно спровести алтернативне стратегије лечења, међу којима је и употреба активаног рекомбинантног фактора VII (rFVIIa).

У стручној литератури нема јасних смерница за лечење псоас хематома код болесника са инхибито-

рима. Ова врста крварења изискује скупу терапију, а у земљама које, попут наше, оскудевају у ресурсима, расположиве су ограничене количине *rFVIIa*. Циљ овог рада је тај да, кроз приказ три епизоде крварења у илиопсоас, илуструје терапијске дилеме у лечењу од псоас хематома дечака са хемофилијом А и инхибиторима.

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

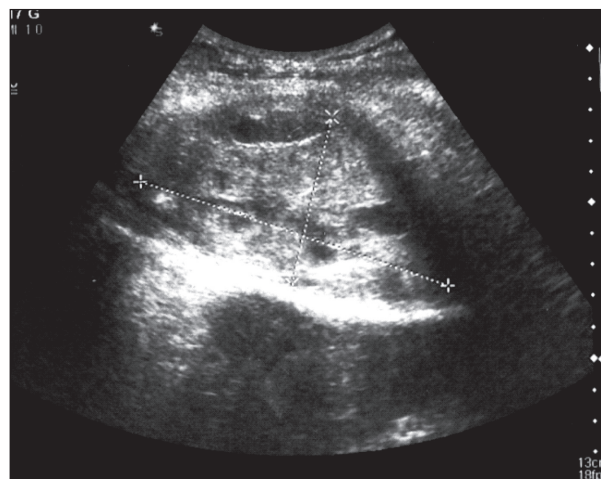
Код осамнаестогодишњег дечака са тешком хемофилијом А су у шестој години живота откривена антитела на *FVIII*, чија је максимална концентрација до тада износила 12 *Bethesda* јединица (*BU*). Неколико година по откривању инхибитора болесник је лечен великим дозама *FVIII* (80-100 *U/kg*). Та се терапија испоставила неадекватном, те је дошло до развоја клиничке и радиолошке слике хемофиличне артропатије десног колена, другог стадијума по скали Арнолда Хилгартнера, због чега је, кад је дечаку било шеснаест година, извршена хируршка синовијектомија.

Прва епизода крварења у илиопсоас десила се у узрасту од 15 година и три месеца. Болесник је хоспитализован због бола у левом куку и у доњем левом делу трбуха, уз ограниченост покрета у зглобу кука. Бол се спонтано јавио истога дана, те се добијајући на интензитету проширио до нивоа умбиликуса. Физикалним налазом доминирало је болно ограничење покрета у левом куку у свим правцима, те болна осетљивост трбуха приликом палпације леве илиохипогастричне регије и хематоми по кожи горњих и доњих екстремитета. Болесник је био нормалних виталних функција, без знакова хеморагијског шока. Како је у диференцијалној дијагнози разматран и апендицитис, урађена је крвна слика са леукоцитарном формулом и налаз урина, чији су налази били нормални. На ехосонаграфији абдомена виђен је знатно волуминознији леви илиопсоас са хематомом хипоехогене структуре, димензија 88×50×43 *mm*. Болесник је примио супституциону терапију *rFVIIa*, у виду четири ампуле (62  $\mu\text{g/kg}$ ) дате три пута у распону од по два сата и, након тога, још једне дозе од четири ампуле даване на шест сати. Потом је терапија обустављена. Наредног дана ултразвуком трбуха нису уочене значајне промене у димензијама хематома. Због болова је неопходно било приступити терапији опиодним аналгетикама. Три дана након супституционе и супортивне терапије тегобе болесника биле су минималне и нису изискивале интензивну аналгезију. Међутим, петог дана по започињању терапије дошло је до поновне појаве бола у левом куку, а ултразвучни налаз је и даље био непромењен. Болесник је поново подвргнут терапији *rFVIIa* у дози од четири ампуле, с тим да су прва два давања прерасподељена у временским распонима од по два сата, а четири накнадне дозе у распонима од четири сата. Терапија је тада прекинута јер није више било расположивих доза *rFVII*, а димензије хематома

остале су исте. Прописано је строго мировање у постели и настављено ултразвучно посматрање, којим је уочена постепена регресија у димензијама и ехогености, као и – додуше, тек петнаестог дана од почетка тегоба – ехосонаграфске и клиничке карактеристике уобичајене за инволуцију хематома. Болесник је, иако је ултразвук и даље приказивао псоас хематом, због доброг општег стања након тридесетодневне хоспитализације отпуштен са лечења.

Наредна епизода крварења у псоас десила се када је болесник имао 17 година и четири месеца. На дан пријема он је, у јутарњим сатима, одмах по буђењу, осетио бол у десном куку. Бољу није претходила никаква траума нити неуобичајена физичка активност. Физикалним налазом регистрована је болна и ограничена покретљивост десног зглоба кука, уз заузимање принудног положаја у постели. Ехосонаграфски је верификован хематом у десном илиопсоасу, димензија 103×55×49 *mm*, највећим делом ехоген, што спада међу особености новонасталог хематома (Слика 1). Терапија *rFVIIa* започета је два сата по јављању тегоба и спроведена је следећом динамиком: након прве дозе од 83  $\mu\text{g/kg}$  (шест ампула од 1,2 *mg*) болесник је у распонима од по два сата добио још две дозе од 69  $\mu\text{g/kg}$  (пет ампула), а потом у распонима од по три сата још шест пута исте дозе (пет ампула). Интензивна терапија је, дакле, трајала 22 сата, а потом је још четири дана настављена примена *rFVIIa* у дози од 69  $\mu\text{g/kg}$  једном дневно.

До петог дана се свакодневним контролама ултразвука не уочавају значајне промене хематома, да би након тога смањење ехогености и регресија хематома (93×46×40 *mm*) били видљиви. Првог дана по констатовању побољшања ултразвучног налаза супституциона терапија *rFVIIa* је прекинута. Болесник је већ након првих 24 сата терапије био без тегоба. На контролној ехосонаграфији абдомена двадесет дана по



СЛИКА 1. Ехосонаграм абдомена на којем је видљив хематом десног илиопсоаса, димензија 103×55×49 *mm*, највећим делом ехоген, што спада међу особености свежег хематома.

FIGURE 1. Abdominal ultrasound showing echogenic haematoma in the right iliopsoas muscle, measuring 103×55×49 *mm*. The ultrasound characteristics conform to those of the newly formed haematoma.

започињању терапије установљене димензије хематома биле су  $50 \times 17 \times 20$  mm. Након двадесет дана мировања у болничкој постељи болесник је отпуштен уз савет о томе како да захваћени мишић штеди приликом кретања и свакодневних активности.

Трећа епизода интрамускуларног крварења у псоас десила се кад је болесник био узраста 17 година и седам месеци, три месеца након претходно описаног крварења у десном псоасу. Она је наступила појавом спонтаног бола у левом куку два сата пре пријема у болницу. У физикалном налазу су болна и ограничена покретљивост у зглобу кука и заузимање принудног положаја у постељи поново били изражени, уз нормалне виталне функције. Ексонографски су регистровани хематом у дисталном делу левог псоаса, димензија  $66 \times 35 \times 40$  mm, јасан волуминозитет захваћеног мишића, као и потискивање околних мишића и меких ткива. Поново је примењена супституциона терапија *rFVIIa* – доза од пет ампула ( $67 \mu\text{g/kg}$ ) давана је на сваких два сата укупно 4 пута, а затим су примењене још три дозе у временском распону од по шест сати, уз прописано строго мировање. Болови су контролисани применом парацетамола у редовној терапији.

Већ следећег дана је на контролној ексонографији абдомена уочена регресија хематома на  $55 \times 35 \times 33$  mm, која је већ наредног дана резултирала умањењем на  $48 \times 31 \times 29$  mm. Даљим редовним контролама ултразвуком такође су били установљени регресија и хипоехогеност наведеног хематома. На последњем ултразвуку, деветог дана по започињању терапије, хематом је био готово неприметан, те је болесник отпуштен са болничког лечења.

## ДИСКУСИЈА

Хематом у илиопсоасу је код болесника са хемофилијом тежак хеморагијски догађај са потенцијално критичним компликацијама. Упркос његовом клиничком значају, мало је студија које обрађују лечење од ове врсте крварења. На интернет сајту Светске федерације за хемофилију (*WFH*) се, сходно томе, не могу наћи специфичне смернице за лечење псоас хематома код болесника са инхибиторима.

Када се на *PubMed* претражује литература с кључним речима „илиопсоас” или „псоас”, „хемофилија” и „инхибитор”, као резултат претраге добија се 11 радова. Њих шест приказује по једног оболелог: у четири рада приказан је болесник са стеченом хемофилијом, у једном болесник са хемофилијом и инхибиторима, док се у једном илуструје појава инфаркта миокарда код болесника са хемофилијом и инхибиторима леченог активираним протромбинским комплексом (*APCC*). Само се у једној студији помиње псоас хематом као компликација артропластике кука код 27 болесника са хемофилијом. Свега три рада приказују серије болесника са псоас хематомом, у којима су са-

мо у два рада неки од њих имали и инхибиторе. У једном истраживању пружа се фармакоекономска анализа примене *rFVIIa* на децу са инхибиторима, али не и подаци о терапији.

У Ашранијевој [2] студији ретроспективно је обрађено 297 болесника лечених од 1972. до 2000. године. Од укупно 31 болесника са крварењем у псоас, осам њих је имало инхибиторе. Просечно трајање терапије концентратом фактора износило је  $18,7 \pm 11,9$  дана, а просечна кумулативна доза фактора *VIII* била је  $1617$  U/kg (у опсегу  $403$ - $3900$  U/kg). Код болесника са инхибиторима је седам епизода крварења лечено комбинацијом фактора *VIII* (*FVIII*) и концентратом протромбинског комплекса (*PCC*), две епизоде комбинацијом *FVIII*, *PCC* и *rFVIIa*, једна епизода *FVIII* и *rFVIIa*, а једна је епизода лечена само помоћу *PCC*. Кумулативна доза *rFVIIa* износила је  $2160$ - $9488 \mu\text{g/kg}$ , а њена средња вредност  $5983 \mu\text{g/kg}$ . Три епизоде крварења у псоас код нашег испитаника лечене су кумулативном дозом од  $620 \mu\text{g/kg}$ ,  $911 \mu\text{g/kg}$  и  $469 \mu\text{g/kg}$ , редоследом наведеним по епизодама крварења. У првој епизоди најпре је примењена кумулативна доза од  $248 \mu\text{g/kg}$ , али је петог дана од почетка тегоба дошло до поновне појаве бола, што је протумачено као рецидив, те је болесник лечен са додатних  $372 \mu\text{g/kg}$ . Терапија је у овој епизоди прекинута због недостатка фактора. У наредним епизодама је болесник лечен до појаве првих видљивих знакова регресије хематома, установљених ултразвучним прегледом. Критеријум за одређивање границе између рецидива хематома и појаве поновног крварења у стручној литератури такође није недвосмислено успостављен. У Ашранијевој студији ова граница је временски одређена на један и по месец, док код Балкана и сарадника [3] она наступа трећег месеца.

У Балкановој студији ретроспективно је обрађено 146 болесника са хемофилијом лечених у периоду 1998-2005. године, од којих је осморо њих имало крварење у псоас [3]. Два од наведених осам болесника имало је инхибиторе. Просечно трајање терапије концентратом фактора износило је 7,8 дана (у опсегу 6-12 дана), просечна кумулативна доза *FVIII* била је  $915$  U/kg (у опсегу  $380$ - $1400$  U/kg), а *FIX*  $670$  U/kg (у опсегу  $420$ - $980$  U/kg). Две епизоде крварења болесника са инхибиторима лечене су комбинацијом великих доза *FVIII* и *PCC*, а једна епизода комбинацијом великих доза *FVIII* и *APCC*. У тексту, ипак, дозирање и дужина трајања терапије нису наведени.

Ашрани наводи да период од појаве симптома до јављања лекару у просеку траје  $3,8 \pm 4$  дана, док се у Балкановим раду тај период протеже 1-45 дана (медијана два дана). Време које је протекло од појаве симптома код нашег испитаника, па до његовог јављања лекару, износи три сата. Ови су подаци тешко упоредиви, јер у високоразвијеним земљама болесници на кућној терапији могу себи да убризгају потребну дозу фактора пре него што се јаве лекару. Наш испитаник је успешно лечен релативно малим дозама супститу-

ционе терапије вероватно због срећне околности да живи у непосредној близини болнице, што свакако не важи за све болеснике. Кућна терапија болесника са инхибиторима је, с друге стране, у развијеним земљама већ увелико стандардизовани вид неге [5].

У описаним епизодама крварења које ми предочавамо, *rFVIIa* је у три наврата дат у дозном опсегу од 60-70  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , што је, према наводима из литературе, најмања доза *rFVIIa* којом се постиже хемостатски ефекат [6]. Овакво одступање од уобичајеног дозирања било је неопходно због веома ограничене доступности лека у време наступа описаних епизода.

Овим радом приказане су три епизоде крварења у псоас болесника са хемофилијом и инхибиторима, успешно лечене *rFVIIa*. На основу нашег искуства закључили смо да, премда су употребљене мале кумулативне дозе *rFVIIa*, започињање терапије у прва два сата доприноси њеном успеху. Подвргавање кућном лечењу би, стога, уз спровођење адекватне едукације оболелих и њихових породица, увелико већ актуел-

ног у високоразвијеним земљама, свакако подстакло побољшање квалитета њиховог живота, као и остварење фармакоекономских уштеда.

## ЛИТЕРАТУРА

1. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Available from URL: [http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis\\_and\\_Treatment/Gudelines\\_Mng\\_Hemophilia.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Gudelines_Mng_Hemophilia.pdf).
2. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders – experience from one centre. *Haemophilia* 2003; 9(6):721-6.
3. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia* 2005; 11(5):463-7.
4. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 328:19-24.
5. Hedner U. Recombinant factor VIIa: its background, development and clinical use. *Curr Opin Hematol* 2007; 14(3):225-9.
6. Hedner U. Factor VIIa in the treatment of haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990; 1(3):307-17.

## TREATMENT OF PSOAS HAEMATOMA IN A PATIENT WITH HAEMOPHILIA AND INHIBITORS

Dragana JANIĆ, Lidija DOKMANOVIĆ, Nada KRSTOVSKI, Predrag RODIĆ, Jelena LAZIĆ, Željko SMOLJANIĆ  
University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

**INTRODUCTION** Particular problem in treating haemophiliacs with serious muscle bleeding such as iliopsoas haematoma, are patients with inhibitor.

**CASE OUTLINE** Our study describes three episodes of psoas haematoma in a patient with haemophilia and inhibitor successfully treated with recombinant activated factor VII (*rFVIIa*).

**CONCLUSION** Based on our experience, initiating therapy within two hours in our patient, contributed to successful treatment, although small cumulative doses of *rFVIIa* were used. Therefore, introducing home treatment along with adequate patient and family education similar to developed

countries becomes imperative in our environment, not only for providing better quality of life, but also from pharamacoeconomic point of view.

**Key words:** haemophilia; iliopsoas muscle; haematoma; recombinant activated factor VII (*rFVIIa*)

Dragana JANIĆ  
Tiršova 10, 11000 Beograd  
Tel.: 011 2060 690  
Faks: 011 2684 672  
E-mail: dragana.janic@udk.bg.ac.yu