

УСПЕШНО ЛЕЧЕЊЕ СТЕЧЕНЕ ХЕМОФИЛИЈЕ УДРУЖЕНЕ СА ПСОРИЈАЗОМ

Горан МАРЈАНОВИЋ¹, Весна МАРЈАНОВИЋ², Љубинка ВЕЛИЧКОВИЋ³,
Младен МИЛЕНОВИЋ¹, Лана МАЧУКАНОВИЋ-ГОЛУБОВИЋ¹, Ирена ЂОЈБАШИЋ¹

¹Клиника за хематологију и клиничку имунологију, Клинички центар Ниш, Ниш;

²Клиника за дечју хирургију и ортопедију, Клинички центар Ниш, Ниш; ³Медицински факултет, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ

Стечени инхибитори фактора VIII (FVIII) су аутоантитела која могу изазвати редак и по живот опасан поремећај хемостазе. Приступи лечењу подразумевају примену имunosупресивних лекова, као што су циклофосфамид, кортикостероиди, плазмафереза и интравенски имуноглобулини. Аутори приказују 67-годишњег болесника са стеченим инхибитором FVIII и псориазом праћеном огромном и по живот опасном хематуријом који је слабо реаговао на лечење кортикостероидима и циклофосфамидом. Лечење циклоспорином А је довело до брзог и потпуног одговора. Изостанак нежељених ефеката и релативно брз опоравак указују на то да је циклоспорин А потенцијалан лек прве линије за болеснике са стеченим инхибиторима FVIII.

Кључне речи: стечени инхибитор фактора VIII; псориаза; циклоспорин А

УВОД

Антитела на фактор VIII (FVIII) код болесника који немају хемофилију А изазивају неуобичајен, али озбиљан поремећај хемостазе [1]. Учесталост стечених антитела на FVIII је 0,2-1 на милион становника годишње [2]. Моноспецифична антитела на FVIII могу настати спонтано или удружено са бројним аутоимунским и хроничним инфламационим обољењима. Стечена хемофилија се јавља и код малигних хемопатија, солидних тумора [3, 4], при примени извесних лекова и код дерматолошких обољења као што су псориаза и *Pemphigus vulgaris* [3]. Крвављење опасно по живот је најчешћа и најтежа компликација код ових болесника, која се изузетно тешко контролише. Због аутоимунске генезе [5], болест се лечи имуномодулационим лековима, као што су имносупресиви, плазмафереза и интравенски (*i.v.*) имуноглобулини [5-7]. У овом раду је приказан болесник са тежим крвављењем изазваним стеченим инхибитором FVIII, који је слабо реаговао на претходно примењену имunosупресивну терапију, а успешно лечен циклоспорином А.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 67 година примљен је на Клинику за хематологију и клиничку имунологију Клиничког центра у Нишу због огромне и пролонгиране хематурије изазване калкулозом бубрега. Болесник се последњих 20 година лечио кортикостероидима од пустулозне псориазе са дневном дозом од 20 mg метилпреднизолона, који је примењивао последњих десет година. На пријему је активисано парцијално тромбoplastинско време (aPTT) било веће од 120 s (референтне вредности: 27,6-37,6 s), са нормалним протромбинским временом (PT) од 100% (референтне вредности: 70-140%). Активност FVIII је била 0%, док

су остали фактори коагулације били у референтним границама. Лупус антикоагуланс (LAC) је откривен на скринингу и касније потврђен LAC каолинским тестом (*IL-Laboratory*). Код болесника су утврђени инхибитор FVIII 2,2 *Bathesda* јединица (BU), према стандардној *Bathesda* проби, и благо снижене вредности IgA од 0,528 g/l (0,9-4,5 g/l), док су концентрације IgG и IgM биле нормалне. Скрининг-тестови за антинуклеарна антитела и титрови на вирусе су били негативни. Није било знакова других аутоимунских, хроничних вирусних или неопластичних болести. Најзначајнији налаз је представљала инфекција уринског тракта изазвана с *Enterococcus faecalis* и хронична инсуфицијенција рада бубрега са клиренсом креатинина од 35 mmol/l.

Антибиотска и кортикостероидна терапија (3 mg/kg) је довела до ограниченог повећања нивоа FVIII на 4%. Крвављење опасно по живот се одржавало упркос лечењу концентрованим FVIII, свежом смрзнутом плазмом и рекомбинантним FVIII (*Novoseven, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark*), који су примењивани у комбинацији са четвородневном терапијом циклофосфамидом у дози од 400 mg/m² на дан. Хематурија је и даље била огромна, док је ниво FVIII остао снижен и после недељу дана од примене циклофосфамида. Стабилно повећање активности FVIII је примећено тек после седам дана од укључивања циклоспорина А у терапију, примењеног у дози од 200 mg на дан. После 23 дана примене циклоспорина А инхибитор FVIII се није могао открити, док су потпуна нормализација активности FVIII и повлачење симптома псориазе забележени после 44. дана. Месец дана од нормализације активности FVIII доза циклоспорина А је смањена на 100 mg дневно иако није било знакова хипертензије или погоршања функције бубрега, нити повећања нивоа циклоспорина А у серуму изнад 178 ng/ml (150-200 ng/ml). После 18 месеци од почетка лечења примена циклоспорина А је потпуно прекинута, а болесник је остао у потпуној ремисији и две године од лечења.

ДИСКУСИЈА

Стечени инхибитори *FVIII* се могу сматрати аутоимунским обољењем с аберантном активацијом аутореактивних Т лимфоцита и последичним формирањем аутоантитела на *FVIII*. Иако је плазмафеза неопходна за непосредно смањење титра аутоантитела [1, 8], супресија производње аутоантитела је немогућа без имунсупресивних лекова. Као и код других аутоимунских болести, уобичајену имуносупресивну терапију обухвата примена циклофосфамида, кортикостероида или њихова комбинација [1, 5-8]. Међутим, лечење овим лековима може бити праћено израженим цитопенијама и инфекцијама, које старији болесници теже подносе. Интравенски имуноглобулини су показали пролазне повољне ефекте [6], који су били непотпуни и захтевали поновљену примену, због чега нису погодни као лекови прве линије. Разлози за неуспех овог начина лечења могу бити у изостанку утицаја на ћелијску цитотоксичност која је посредована антителима и ћелије „природне убице” (*natural killer cells*). С друге стране, циклоспорин А се сврстава у најпотентније инхибиторе активације и трансдукције сигнала у *CD4+* помажућим Т лимфоцитима, јер утиче на механизме обрађивања и презентације антигена и на производњу цитокина који усмеравају имунолошку реакцију.

У литератури је могуће наћи низ приказа о успешној примени циклоспорина А у лечењу оболелих особа са стеченим инхибиторима *FVIII* [9, 10]. Углавном је циклоспорин А коришћен као терапија спасавања (*salvage treatment*) после неуспеха других начина лечења који су обично били праћеним бројним нежељеним ефектима. Примењеном конвенционалном терапијом није постигнута делотворност, нити жељена брзина одговора код нашег болесника иако су

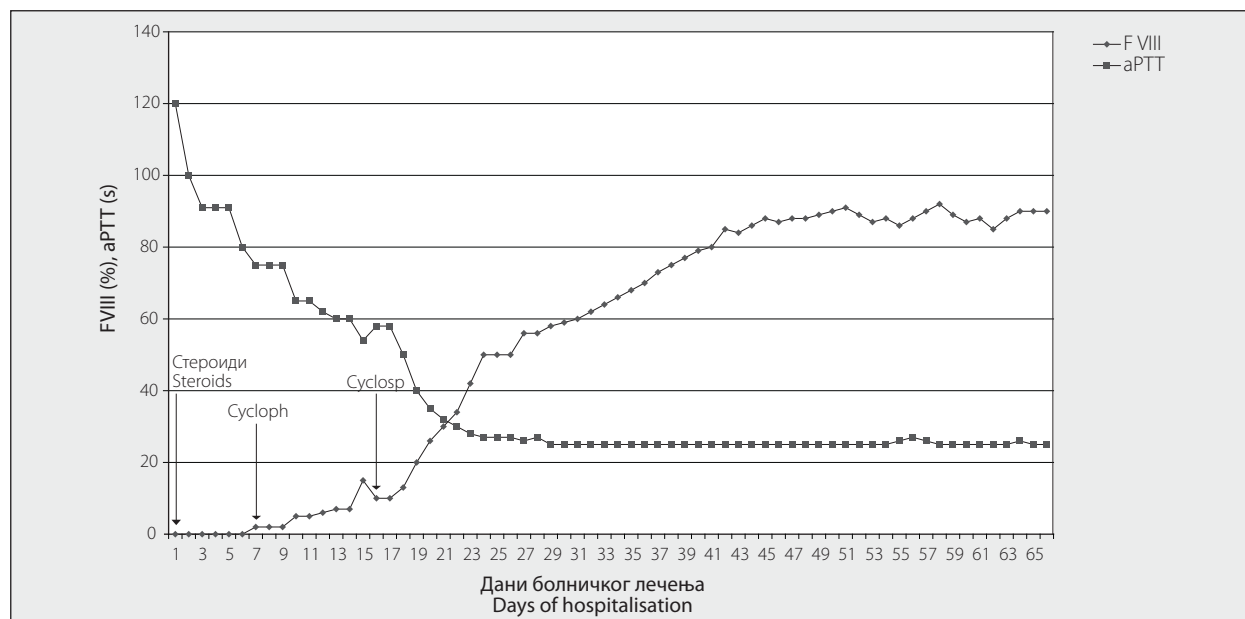
други аутори [1, 8] показали ефикасност циклофосфамида у лечењу стечене хемофилије А (Графикон 1). Примена циклоспорина А је, међутим, довела до брзог одговора.

ЗАКЉУЧАК

Резултати лечења приказаног болесника, као и подаци из литературе истичу потенцијалну улогу циклоспорина А у лечењу стечене хемофилије А. Праву ефикасност циклоспорина А у лечењу стеченог инхибитора *FVIII* је тешко проценити због малог броја оваквих приказа у литератури, као и због могућности да су претежно описивани болесници код којих је исход лечења био повољан. Повољни ефекти циклоспорина А, изостанак значајнијих нежељених ефеката и брз клинички одговор (време до појаве одговора од седам до 90 дана) [9, 10] представљају значајну полазну тачку за проспективне студије које би требало да адекватно процене улогу циклоспорина А као прве линије у лечењу стечених инхибитора *FVIII*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9:331-54.
2. Lusher JM, Salzman PM, Monoclate Study Group. Viral safety and inhibitor development associated with factor VIII ultra-purified from plasma in hemophiliacs previously unexposed to factor VIII concentrates. *Semin Hematol* 1990; 27(Suppl 2):1-7.
3. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45:200-3.
4. Hultin MB. Acquired inhibitors in malignant and nonmalignant disease states. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 5A):9-13S.
5. Hoyer LW. Future approaches to factor VIII inhibitor therapy. *Am J Med* 1991; 91:40s-4s.



ГРАФИКОН 1. Промене активности фактора VIII и активисаног парцијалног тромбoplastинског времена током лечења болесника са стеченом хемофилијом А.

GRAPH 1. Changes in the level of factor VIII and activated partial thromboplastin time during treatment of patient with acquired haemophilia A.

aPTT – активисано парцијално тромбoplastинско време; FVIII – фактор VIII; Cycloph – циклофосфамид; Cyclosp – циклоспорин
aPTT – activated partial thromboplastin time; FVIII – factor VIII; Cycloph – cyclophosphamide, Cyclosp – cyclosporine

6. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gamma-globulin. *Blood* 1995; 86:797-804.
7. Shaffer LG, Phillips MD. Successful treatment of acquired hemophilia with oral immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med* 1998; 127:206-9.
8. Hay CR, Colvin BT, Ludlam CA, Hill FG, Preston FE. Recommendations for the treatment of factor VIII inhibitors: from the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation Inhibitor Working Party. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7:134-8.
9. Brox AG, Laryea H, Pelletier M. Successful treatment of acquired factor VIII inhibitors with cyclosporin. *Am J Hematol* 1998; 57:87-8.
10. Hart HC, Kraaijenhagen RJ, Kerckhaert JA, Verdel G, Freen M, van de Wiel A. A patient with a spontaneous factor VIII:C autoantibody: successful treatment with cyclosporine. *Transplant Proc* 1998; 20(3 Suppl 4):323-8.

SUCCESSFUL TREATMENT OF ACQUIRED HAEMOPHILIA A ASSOCIATED WITH PSORIASIS – CASE REPORT

Goran MARJANOVIĆ¹, Vesna MARJANOVIĆ², Ljubinka VELIČKOVIĆ³, Mladen MILENOVIĆ¹,
Lana MAČUKANOVIĆ-GOLUBOVIĆ¹, Irena ČOJBAŠIĆ¹

¹Clinic of Haematology and Clinical Immunology, Clinical Centre Niš;

²Clinic of Child Surgery and Orthopaedia, Clinical Centre, Niš; ³School of Medicine, Niš

ABSTRACT

Acquired factor VIII (FVIII) inhibitor causes a rare but life-threatening form of bleeding disorder, owing to the formation of autoantibodies against FVIII. Treatment modalities include the use of immunosuppressive drugs, such as cyclophosphamide and corticosteroids, plasmapheresis, and i.v. immunoglobulin. The case of a 67-year-old patient with acquired FVIII inhibitor and psoriasis presented us with a serious bleeding complication. Bleeding reacted poorly to therapy with corticosteroids and cyclophosphamide. Treatment with cyclosporin, however, resulted in a prompt and complete response. The lack of side effects and the relatively quick response suggest

that cyclosporin A should be tried as a frontline treatment for patients with acquired FVIII inhibitor.

Key words: acquired factor VIII inhibitor; psoriasis; cyclosporin A

Goran MARJANOVIĆ
Klinika za hematologiju i kliničku imunologiju
Klinički centar Niš
Bulevar dr Zorana Đinđića 48, 18000 Niš
Tel: 018 510 160; 018 322 794
E-mail: goranves@eunet.yu

* Рад је саопштен на Конгресу Удружења алерголога и клиничких имунолога Србије и Црне Горе септембра 2004. у Нишкој Бањи.