

Παρουσίαση Περιστατικού – Case Report

Επίκτητη αιμορροφιλία Α: Μια σπάνια αιτία αιμορραγίας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Παρουσίαση περιστατικού και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Σουλούντση Β^{1a*}, Καραχρήστος Χ^{1a}, Σχιζοδήμος Θ^{1b}, Μουσκεφτάρα Γ^{1a}, Λαβρεντίεβα Α^{2a}

¹MD, Εντατικολογία

²MD, PhD Εντατικολογία

^aΑ Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Θ «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

^bΒ Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γ.Ν.Θ «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

*Υπεύθυνη Επικοινωνίας: Paranikolaou Hospital, Exohi 570 10, Thessaloniki, Greece, e-mail: vsoulou@yahoo.g



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

ABSTRACT

Acquired hemophilia A: A rare cause of bleeding in the Intensive Care Unit. A case report and review of the literature.

Soulountsi V, Karachristos Ch, Schizodimos Th, Mouskeftara I, Lavrentieva A.

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare bleeding disorder caused by autoantibodies to coagulation factor VIII (FVIII) leading to

potentially severe bleeding diathesis that carries a high rate of morbidity and mortality. It should be suspected in patients with unexplained prolonged aPTT, normal PT and acute abnormal bleedings without personal or familiar history of congenital bleeding disorders. The early diagnosis of AHA is difficult since the symptoms of AHA are different from those of congenital hemophilia as well as there is a low index of clinical suspicion because of the contemporary use of anticoagulants in the elderly, where it usually manifests. AHA has a bimodal distribution with first distribution peak between 20-30 years and the second major peak in elderly patients over 60 years of age. Common manifestations of AHA are bleeding from skin, soft tissues and mucosal (e.g., epistaxis, gastrointestinal and urological bleeding), retroperitoneal hematomas, postpartum hemorrhage while sometimes the laboratory disorder can be recognized without clinical symptoms of bleeding. AHA can occur in people without or with an underlying disease (autoimmune, malignancy, diabetes, drugs) and in pregnancy. To establish the diagnosis, it is important to follow the diagnostic

algorithm proposed by the guidelines. Management of AHA includes treatment of the underlying condition that caused the disorder (if it is recognized and is treatable), treatment of acute bleeding episodes, and prevention of bleeding by eradication the autoantibody. For this reason, clinicians should optimize hemostatic and immunosuppressive therapy and the therapy should be started as soon as the diagnosis is established. Regarding hemostatic therapy, the most widely used agents are recombinant factor VII and activated prothrombin complex concentrate. Regarding immunosuppressive therapy, first line therapies are corticosteroids alone or in combination with cyclophosphamide and rituximab based on patients' characteristics (FVIII activity, inhibitor titer) and patients' response to previous treatment. High mortality of AHA is due to bleeding during the first days after diagnosis or to infections, either as a consequence of the immunosuppressive treatment applied to eradicate the autoantibody either of the patients' comorbidities. Relapse rate upon discontinuation of immunosuppressive therapy is 7-20% with a mean time of onset of 3-7.5 months. There are no recommendations regarding the use of immunosuppressive therapy in relapses.

Key words: Acquired hemophilia A, Prolonged aPTT, FVII activity, FVII inhibitor, Immunosuppressive therapy, Hemostatic therapy

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΙΜΟΡΡΟΦΙΑ Α

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίκτητη αιμορροφιλία (ΕΑ) είναι μια σπάνια θανατηφόρα περίπτωση αιμορραγικής διαταραχής με την επίπτωση της στο γενικό πληθυσμό να ανέρχεται περίπου στο 1,5 περιστατικό/10⁶ άτομα/έτος². Μολονότι θεωρείται σπάνια κλινική οντότητα, η επίπτωση της ενδεχομένως να υποεκτιμάται λόγω μειωμένης κλινικής υποψίας, ελλιπούς γνώσης της νόσου, καθώς και της σύγχρονης χρήσης αντιπηκτικών στις μεγάλες ηλικίες, στην οποία εσφαλμένα αποδίδεται η αιμορραγική διάθεση²⁻¹⁰. Η ΕΑ οφείλεται στην παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι ειδικών παραγόντων πήξης. Δεδομένου ότι τα πιο κοινά αυτοαντισώματα που απομονώνονται είναι οι αναστολείς έναντι του FVIII, ουσιαστικά στην

πλειονότητα των περιπτώσεων πρόκειται για μια επίκτητη ανεπάρκεια του FVIII, δηλ. την ΕΑ-Α^{11,12}. Η ΕΑΑ είναι συχνότερη στους ηλικιωμένους και πολύ σπάνια στα παιδιά¹³. Η ηλικιακή κατανομή των αυτοαντισωμάτων έναντι του FVIII τυπικά είναι διφασική. Η πρώτη αιχμή κατανομής είναι μεταξύ 20-30 ετών, ενώ η δεύτερη μείζονα αιχμή είναι κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις η ΕΑΑ εκδηλώνεται σε άτομα χωρίς υποκείμενο νόσημα, ενώ στις υπόλοιπες σχετίζεται με την περίοδο μετά τον τοκετό (κυρίως τους πρώτους 4 μήνες), με αυτοάνοσα νοσήματα (συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα, διαταραχές θυρεοει-

δούς), με υποκείμενα αιματολογικά νοσήματα ή καρκίνο συμπαγούς οργάνου, με τη χρήση φαρμάκων (πενικιλίνες, σουλφοναμίδες, χλωραμφενικόλη, φαινυτοΐνη, ιντερφερόνη, φλουνταραβίνη, κλοπιδιγρέλη), με δερματολογικά νοσήματα (ψωρίαση, πέμφιγα), με λοιμώδη νοσήματα (HIV, HBV, HCV, SARS-CoV2) και με τον σακχαρώδη διαβήτη^{2,6,10,14,15}. Παρουσιάζει υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας (15-42%)^{2,6,8,10,12,16-20}, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς με συννοσηρότητες. Η υψηλή θνητότητα οφείλεται είτε στην αιμορραγία κατά τις πρώτες ημέρες μετά τη διάγνωση είτε στις λοιμώξεις, συνεπεία αφενός της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, που εφαρμόζεται για την εκρίζωση του αυτοαντισώματος, αφετέρου λόγω των συννοσηροτήτων των ασθενών. Το 75% των αιμορραγικών επεισοδίων και των λοιμώξεων εκδηλώνονται κατά τις πρώτες 100 ημέρες από τη διάγνωση, ενώ το 50% των θανάτων μέσα στους πρώτους δύο μήνες από τη διάγνωση.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

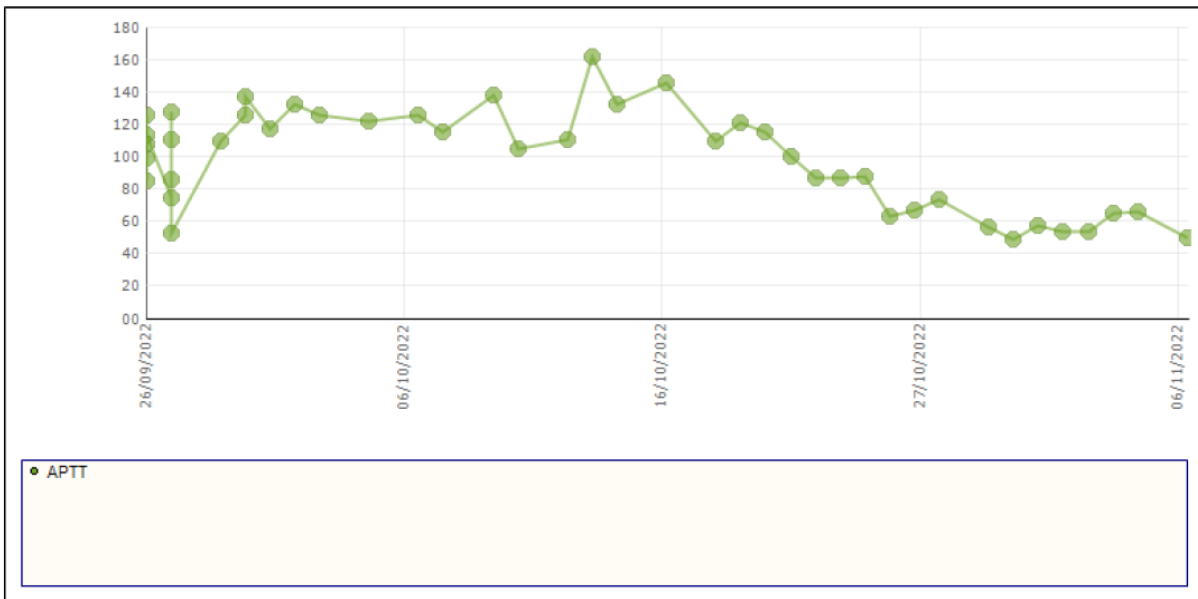
Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς ηλικίας 76 ετών, με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, ο οποίος εισάγεται στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) με εικόνα ολιγαϊμικής καταπληξίας και έντονη αιμορραγική διάθεση στον τράχηλο, λόγω εξαγγείωσης από τη δεξιά καρωτίδα, μετά την τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα στην δεξιά σφαγίτιδα.

Ο ασθενής είχε νοσηλευτεί επί 3μερο στη χειρουργική κλινική για αυτόματο αιμάτωμα δεξιού ψοΐτη μυός και είχε διενεργηθεί, κατόπιν αγγειογραφικού ελέγχου, εμβολισμός δεξιάς οσφυϊκής αρτηρίας. Ακολούθως, εκδήλωσε διαδοχικά ψευδοανευρύσματα στις μηριαίες αρτηρίες άμφω (οι οποίες είχαν χρησιμοποιηθεί ως οδοί προσπέλασης στον εμβολισμό), κατά την αντιμετώπιση των οποίων εκδήλωνε αιμορραγική διάθεση από μυϊκούς κλάδους αγγείων με σχηματισμό αιματωμάτων.

Στη ΜΕΘ διαπιστώθηκε από τον συνολικό εργαστηριακό έλεγχο επαναλαμβανόμενη παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time, aPTT) (Εικόνα 1) με εμφάνιση αιματωμάτων είτε αυτόματα, είτε κατά την διενέργεια μικρών επεμβάσεων.

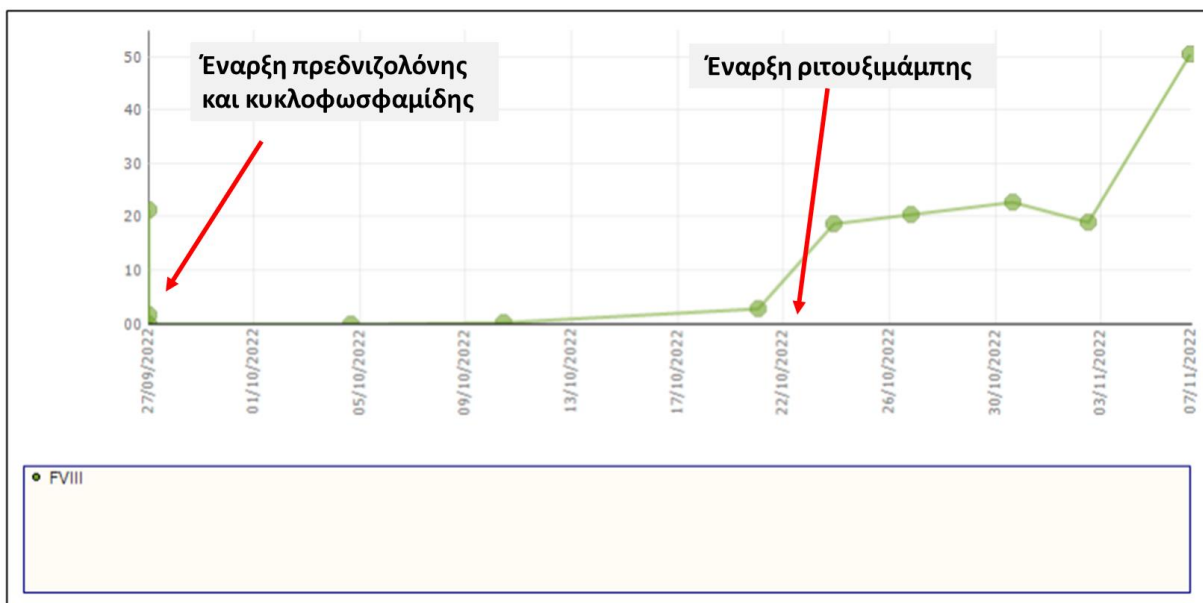
Αυτά σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα παράγοντα VIII (factor VIII, FVIII) (<1%) (Εικόνα 2) οδήγησαν στη διάγνωση της επίκτητης αιμορροφιλίας Α (ΕΑΑ), αφού ακολουθήθηκαν τα διαγνωστικά βήματα που προβλέπονται από τον διεθνή διαγνωστικό αλγόριθμο (Εικόνα 3)¹.

Κατά την διάρκεια της νοσηλείας του στην ΜΕΘ διαπιστώθηκε σε απεικονιστικό έλεγχο ευμέγεθες αυτόματο υποκάψιο αιμάτωμα ήπατος και οπισθοπεριτοναϊκό αιμάτωμα, ενώ εκδήλωσε αιμορραγία από το τραχειοβρογχικό δέντρο και από το γαστρεντερικό σωλήνα.



aPTT: Χρόνος Ενεργοποιημένης Μερικής Θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastin time), ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Εικόνα 1. Αποτελέσματα τιμών aPTT κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ και κατά την διάρκεια της νοσηλείας του ασθενούς.



FVIII: Παράγοντας VIII (factor VIII), ΜΕΘ: Μονάδα εντατικής θεραπείας.

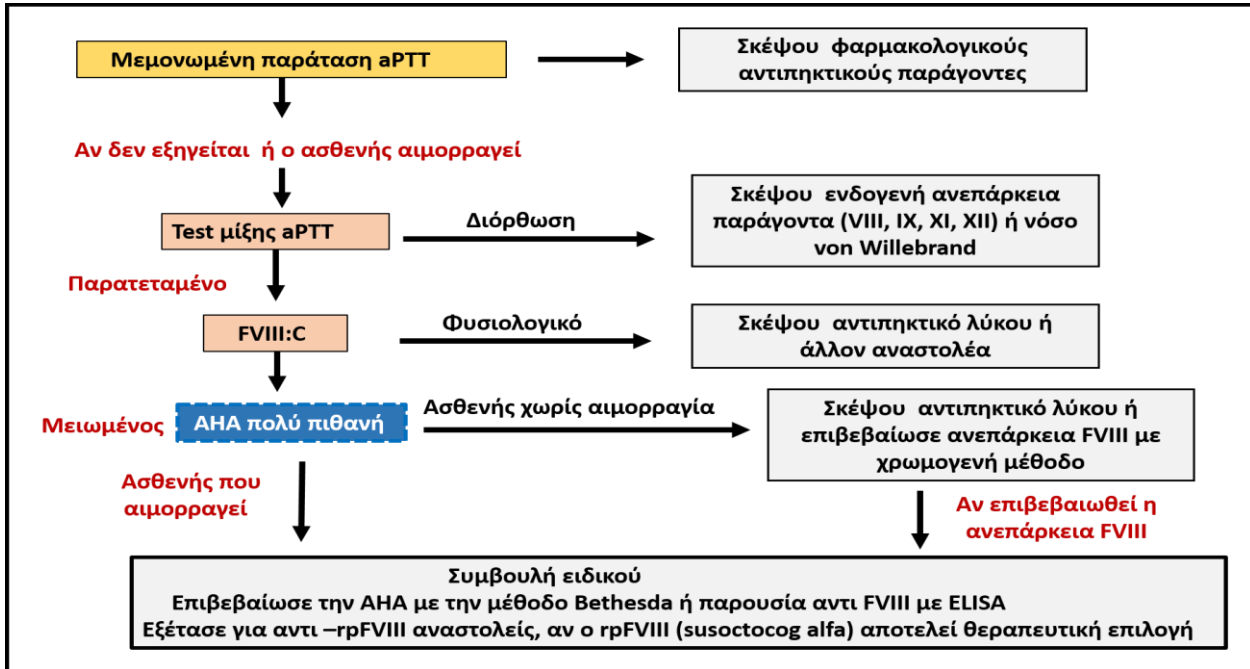
Εικόνα 2. Αποτελέσματα τιμών FVIII κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ και κατά την διάρκεια της νοσηλείας του ασθενούς και χρονοδιάγραμμα θεραπείας.

Βάσει διεθνών οδηγιών¹, αντιμετωπίστηκε με τη χορήγηση ανασυνδυασμένου παράγοντα VII (recombinant factor VII, rFVIIa) ως

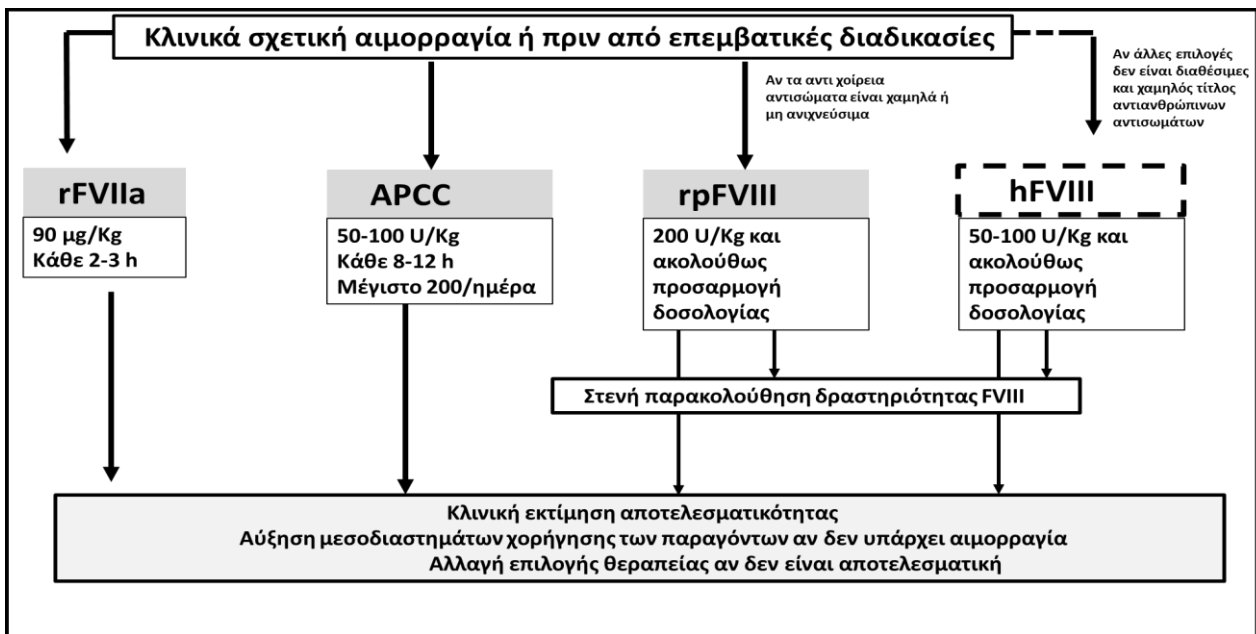
αιμοστατική θεραπεία για τον έλεγχο των αιμορραγικών επιπλοκών (Εικόνα 4), καθώς και με τη χορήγηση prednisolones και

κυκλοσφαιμίδης αρχικά και ριτουξιμάμπης στη συνέχεια, για εκρίζωση του

αυτοαντισώματος έναντι του FVIII (Εικόνες 2,5).



Εικόνα 3. Διαγνωστικός αλγόριθμος για την επίκτητη αιμορροφιλία Α (Τροποποίηση από βιβλιογραφία 1).



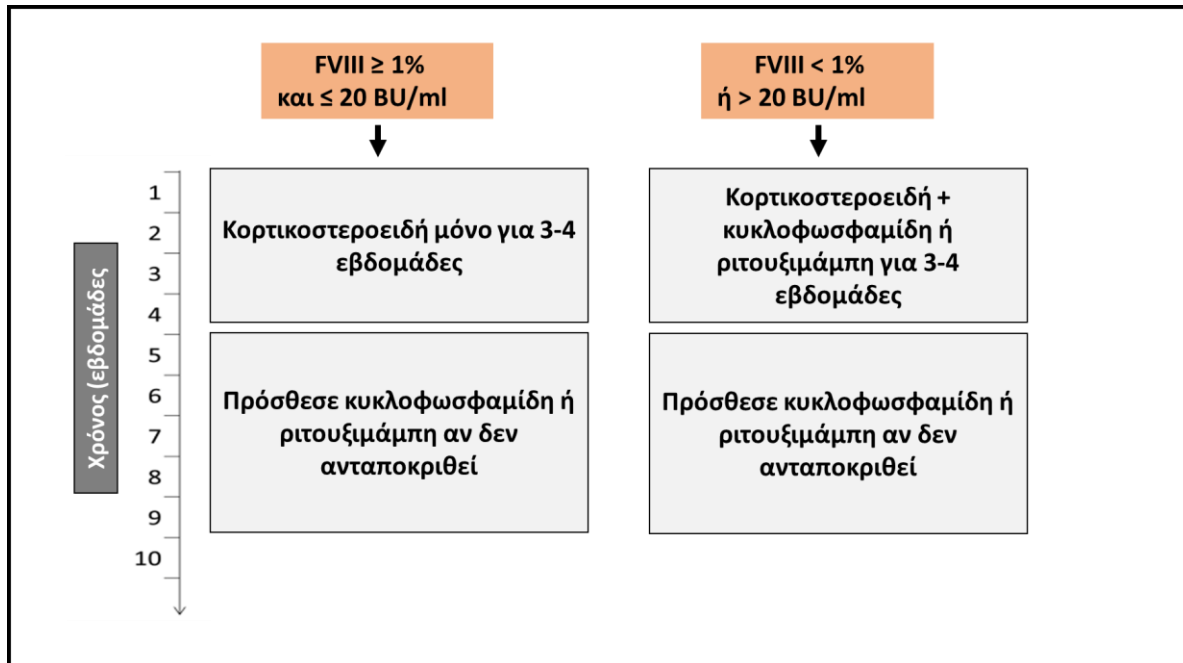
Εικόνα 4. Συστάσεις για την επιλογή και την παρακολούθηση της αιμοστατικής θεραπείας στην επίκτητη αιμορροφιλία Α (Τροποποίηση από βιβλιογραφία 1).

Ο ασθενής βελτιώθηκε σταδιακά με αποκατάσταση τόσο των επιπέδων του FVIII (>50%),

όσο και των τιμών του aPTT κατά την 6η εβδομάδα νοσηλείας, ενώ τέθηκε υπό έλεγχο

κάθε αιμορραγική διάθεση. Την 8η εβδομάδα νοσηλείας ο ασθενής κατέληξε από βαρύτατη σηπτική καταπληξία, επιπλοκή που

περιγράφεται στην βιβλιογραφία ως αποτέλεσμα της χορηγούμενης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.



Εικόνα 5. Συστάσεις για την εφαρμογή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στην επίκτητη αιμορροφιλία Α (Τροποποίηση από βιβλιογραφία 1).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να έχουν αυξημένο δείκτη υποψίας για τη διάγνωση της ΕΑΑ σε ενήλικες που εμφανίζουν δυσανάλογα μεγάλη αιμορραγία είτε σε μέγεθος είτε σε τοποθεσία-εστία, δεν έχουν ιστορικό διαταραχής πήκτικού μηχανισμού και έχουν παρατεταμένο aPTT. Γενικά, σε κάθε περίπτωση αυτόματης αιμορραγίας μετά από μικρό τραυματισμό ή μικρή χειρουργική επέμβαση και χωρίς ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αιμορραγίας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ΕΑΑ²¹. Στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων ΕΑΑ η διάγνωση καθυστερεί, διότι η αιτία της αιμορραγίας απο-

δίδεται στα αντιπηκτικά που λαμβάνουν οι ασθενείς λόγω συννοσηροτήτων¹⁶.

Όπως προαναφέρθηκε, το χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα της ΕΑΑ είναι η παράταση του aPTT, η οποία δεν διορθώνεται με φυσιολογικό πλάσμα (δοκιμασία μίξης), και ο φυσιολογικός χρόνος προθρομβίνης (prothrombin time, PT), χρόνος θρομβίνης και αριθμός αιμοπεταλίων²². Σε περίπτωση παρατεταμένου aPTT θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ ανεπάρκειας του FVIII και παρουσίας αναστολέα, η οποία είναι εφικτή με τη δοκιμασία μίξης (εικόνα 3). Τα αυτοαντισώματα είναι

εξαρτώμενα από το χρόνο και τη θερμοκρασία. Ουσιαστικά, γίνεται δοκιμασία μίξης φυσιολογικού πλάσματος και του πλάσματος του ασθενή και μετά από επώαση 2 ωρών σε θερμοκρασία 37°C αξιολογούνται τα αποτελέσματα. Αν υπάρχει διόρθωση του aPTT, τότε πιθανότατα υπάρχει ανεπάρκεια του FVIII, η οποία επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση χαμηλών επιπέδων αυτού. Αν υπάρχει σημαντική παράταση του aPTT στο επωαζόμενο δείγμα, αυτό είναι ενδεικτικό ύπαρξης αναστολέα. Η μειωμένη δραστηριότητα FVIII (FVIII:C) ανιχνεύεται <1% στο 50% των περιπτώσεων, <5% στο 75% των περιπτώσεων και <40% στο 100% των περιπτώσεων, ενώ η παρουσία αυτοαντισωμάτων ανιχνεύεται με τη δοκιμασία Bethesda ή με ενζυμική ανοσοπροσροφητική δοκιμασία (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Ουσιαστικά, η δοκιμασία Bethesda χρησιμοποιείται για την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση των ανασταλτικών αυτοαντισωμάτων. Τα αυτοαντισώματα χαρακτηρίζονται συνήθως ως πολυκλωνικές ανοσοσφαιρίνες G (Immunoglobulin G, IgG) και ανήκουν συνήθως στις υποομάδες IgG1 και IgG4, ενώ σπάνια έχουν περιγραφεί και μονοκλωνικά αντισώματα τύπου IgA και IgM²³⁻²⁵. Οι τίτλοι των αυτοαντισωμάτων μετρώνται σε μονάδες Bethesda (BU), όπου 1 BU είναι ισοδύναμη με το πόσο του αυτοαντισώματος που εξουδετερώνει το 50% της δραστηριότητας του FVIII στο φυσιολογικό συγκεντρωμένο πλάσμα.

Εκτός από την ανεπάρκεια του FVIII, βασικές καταστάσεις που θα πρέπει επίσης να αποκλειστούν σε υπόνοια ΕΑΑ είναι ανεπάρκειες άλλων παραγόντων της ενδογενούς οδού της πήξης (IX, XI, XII), η νόσος von Willebrand, αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα και συστηματικός ερυθματώδης λύκος, και η χορήγηση αντιπηκτικών, όπως ηπαρίνης και δαβιγατράνης. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχουν ΕΑΑ και αντιπηκτικό του λύκου, δεδομένου ότι και οι δύο είναι αυτοάνοσες καταστάσεις²⁶ (εικόνα 3). Οι βασικές εξετάσεις που συνιστώνται ως ρουτίνα είναι η εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος, ο έλεγχος αυτοαντισωμάτων (αντιπυρηνικά και αντιDNA), ο ρευματοειδής παράγοντας, ο πλήρης βιοχημικός έλεγχος, ο ιολογικός έλεγχος με προσδιορισμό αντισωμάτων έναντι του ιού του έρπητα, του HIV και των ηπατοτρόπων ιών, ο έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας και η αξονική τομογραφία θώρακα – κοιλίας²⁷.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Το πρότυπο αιμορραγίας στην ΕΑΑ είναι αρκετά διαφορετικό από την συγγενή αιμορροφιλία, όπου η συνήθης εκδήλωση είναι η αιμορραγία από τις αρθρώσεις. Δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία για τις διαφορές στα χαρακτηριστικά της αιμορραγίας ανάμεσα στις δύο οντότητες²⁸. Συγκεκριμένα, οι συνήθεις εκδηλώσεις της ΕΑΑ είναι αιμορραγία σε δέρμα, μαλακούς ιστούς και βλεννογόνους (π.χ. επίσταξη, γαστρεντερι-

κές και ουρολογικές αιμορραγίες), οπισθοπεριτοναϊκά αιματώματα, αιμορραγία μετά τον τοκετό, σε αντίθεση με τη συγγενή αιμορροφιλία, όπου το αίμαρθρο αποτελεί την πιο συνηθισμένη εκδήλωση. Σπάνια, στην ΕΑΑ παρατηρείται αιμορραγία από το κεντρικό νευρικό σύστημα², ενώ σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να αναγνωριστεί η εργαστηριακή διαταραχή χωρίς κλινική εκδήλωση αιμορραγίας. Ωστόσο, σοβαρές ως απειλητικές για την ζωή αιμορραγίες εμφανίζονται στο 70-90% των ασθενών και είναι θανατηφόρες στο 5-10% των περιπτώσεων. Η σοβαρότητα της αιμορραγίας επηρεάζεται από καθυστερήσεις στη διάγνωση λόγω της σπανιότητας της διαταραχής, ανεπαρκή θεραπεία και αιμορραγικές επιπλοκές κατά την διάρκεια επεμβατικών διαδικασιών για έλεγχο της αιμορραγίας.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση της ΕΑΑ περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της υποκείμενης κατάστασης που προκάλεσε τη διαταραχή (εφόσον αναγνωριστεί και επιδέχεται θεραπείας), τη θεραπεία των οξέων αιμορραγικών επεισοδίων και την παρεμπόδιση της αιμορραγίας με την εκρίζωση του αυτοαντισώματος. Ο κίνδυνος αιμορραγίας στην ΕΑΑ είναι ανεξάρτητος από τον τίτλο των αυτοαντισωμάτων και τη δραστηριότητα του FVIII. Όσο τα επίπεδα του FVIII είναι <50% και ο αναστολέας είναι ανιχνεύσιμος, ο κίνδυνος αιμορραγίας παραμένει²⁹.

Αιμοστατική θεραπεία

Για τη θεραπεία των οξέων αιμορραγικών επεισοδίων προτείνονται η χρήση χοίρειου ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII (recombinant porcine factor VIII, rpFVIII), rFVIIa, συμπυκνώματος ενεργοποιημένου συμπλέγματος προθρομβίνης (activated prothrombin complex concentrate, APCC) και παραγώγων ανασυνδυασμένου ανθρώπινου παράγοντα VIII (recombinant human factor VIII, rhFVIII) και δεσμοπρεσσίνης (εικόνα 4).

Η χρήση rpFVIII είναι μια ελκυστική λύση³⁰⁻³², δεδομένου ότι υπάρχει και εργαστηριακός τρόπος παρακολούθησης των επιπέδων του, αλλά η ανάπτυξη αναστολέων έναντι του rpFVIII μειώνουν την αποτελεσματικότητα του³³. Έτσι, οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη μέτρηση επιπέδων αναστολέα έναντι του rpFVIII πριν και κατά την έναρξη της θεραπείας για να καθοριστεί η πιθανότητα ανταπόκρισης στη θεραπεία¹. Ο έλεγχος της αιμορραγίας επιτυγχάνεται στο 86% των περιπτώσεων και χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Προτείνεται η χρήση του rpFVIII σε δόση 200 UI/kg, ώστε να επιτευχθούν επίπεδα FVIII 100-200%, και τιτλοποίηση των επόμενων δόσεων κάθε 4-12 ώρες. Για σοβαρές αιμορραγίες ή αιμορραγίες στην ενδοκράνια κοιλότητα ή στο οπισθοπεριτόναιο και στον τράχηλο προτείνεται η διατήρηση των επιπέδων FVIII >80% και για όλες τις υπόλοιπες περιοχές >50%. Επίσης, στη βιβλιογραφία προτείνεται η χρήση χαμηλότερων δόσεων (100 UI/kg), χωρίς

αναμονή των τίτλων του rFVIII, καθώς έχει συνδυαστεί με καλή αιμοστατική αποτελεσματικότητα. Σε αυτή την περίπτωση προτείνεται η παρακολούθηση του FVIII κάθε 2-3 ώρες και επανακαθορισμός της δόσης βάσει των επιπέδων του.

Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι παράγοντες είναι ο rFVIIa και το APCC, οι οποίοι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί και ελέγχουν την αιμορραγία σε ποσοστό 92-93%³⁴⁻³⁶. Ο rFVIIa χορηγείται σε δόση 90 μg/kg^{1,33} (αναφέρονται και δόσεις μέχρι και 160 μg/kg), κάθε 2-3 ώρες, με ποικίλο αριθμό δόσεων (1-33 δόσεις) και ποικίλη διάρκεια θεραπείας (1-7 ημέρες)¹⁹, μέχρι να επιτευχθεί αιμόσταση. Η χορήγησή του μπορεί να συνδυαστεί με σημαντική μείωση του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (international normalized ratio, INR), το οποίο τεχνικά προκαλεί αυξημένο INR >10³⁷. Το APCC χορηγείται σε δόση 50-100 UI/kg κάθε 8-12 ώρες, με μέγιστη δόση 200 UI/kg την ημέρα^{1,19,37-40}. Στην κλινική πράξη δεν υπάρχουν τυπικές εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση της θεραπείας με αυτούς τους παράγοντες και έτσι η τελευταία βασίζεται κυρίως στην κλινική βελτίωση των αιμορραγικών επεισοδίων, στη σταθεροποίηση της αιμοσφαιρίνης και στην ελάττωση ή εξάλειψη των απαιτήσεων για μεταγγίσεις⁴¹. Ο σοβαρότερος κίνδυνος κατά την χορήγηση τους είναι ο θρομβωτικός (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, φλεβοθρόμβωση), κυρίως σε συνδυασμό και με τις σχετιζόμενες με την ηλικία συννοσηρότητες που έ-

χουν οι ασθενείς με ΕΑΑ. Στη βιβλιογραφία προτείνεται η συνδυασμένη χορήγηση τρανεξαμικού οξέως, αυξάνοντας όμως έτι περαιτέρω τον θρομβωτικό κίνδυνο. Ο κλινικός γιατρός σε αυτή την περίπτωση πρέπει να αξιολογεί τα πιθανά οφέλη έναντι των κινδύνων.

Τα παράγωγα rhFVIII είναι γενικά αναποτελεσματικά, εκτός από περιπτώσεις παρουσίας χαμηλού τίτλου του αναστολέα (<5BU) ή ελασσόνων επεισοδίων αιμορραγίας, με αποτέλεσμα να προτείνονται από τις θέσεις ομοφωνίας μόνο σε αναποτελεσματικότητα ή μη διαθεσιμότητα του rFVIII ή των υπολοίπων παραγώγων-γέφυρας⁴¹. Όσον αφορά τη δεσμοπρεσσίνη, αυτή δεν συστήνεται από τις θέσεις ομοφωνίας⁴¹. Η εμισιζουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό τροποποιημένο αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) με διπλή ειδικότητα. Συμβάλλει στη γεφύρωση μεταξύ του ενεργοποιημένου παράγοντα IX και του παράγοντα X, που απαιτείται για την επίτευξη αποτελεσματικής αιμόστασης, αποκαθιστώντας την ανεπάρκεια του ενεργοποιημένου FVIII. Έχει χρησιμοποιηθεί εκτός ενδείξεως (off-label) σε ασθενείς με ΕΑΑ. Το φάρμακο χορηγείται υποδόρια και έχει μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής, καθιστώντας το ελκυστικό για χρήση σε ασθενείς με ΕΑΑ. Στις υπάρχουσες μελέτες υπάρχει ικανοποιητικός έλεγχος της αιμορραγίας, ενώ οι επιπλοκές συνεπεία του φαρμάκου ποικίλουν μεταξύ των μελετών⁴²⁻⁴⁶. Μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία προτείνεται η χρήση του μόνο σε κλινικές δοκιμές μέχρι να είναι διαθέσιμα πε-

ρισσότερα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του.

Θεραπεία εκρίζωσης του αυτοαντισώματος

Οι παγκόσμιες θέσεις ομοφωνίας⁴¹ προτείνουν τη χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στους περισσότερους ασθενείς με ΕΑΑ για την εκρίζωση ή τον περιορισμό του αυτοαντισώματος. Ως εκρίζωση του αυτοαντισώματος ορίζεται η επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων FVIII, χωρίς παρουσία αναστολέα ή αιμορραγίας και χωρίς χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας¹. Ως μερική εκρίζωση ορίζεται η επίτευξη επιπέδων FVIII άνω του 50% και η απουσία αιμορραγίας μετά τη διακοπή της αιμοστατικής θεραπείας για 24 ώρες¹. Προτείνεται η εξατομίκευση της θεραπείας με τη χρήση προγνωστικών δεικτών (δραστηριότητα FVIII, τίτλος αναστολέα, εφόσον υπάρχει). Σε ένα ποσοστό 30% των περιπτώσεων ΕΑΑ, κυρίως όταν αυτή οφείλεται σε εγκυμοσύνη ή φάρμακα, έχει παρατηρηθεί αυτόματη εξαφάνιση του αυτοαντισώματος⁴⁷, ενώ στις περιπτώσεις που οφείλεται σε καρκίνο ή αυτοάνοσα νοσήματα συνήθως απαιτείται συνδυασμένη θεραπεία.

Γενικά, σε ασθενείς με επίπεδα FVIII ≥ 1 IU/dL και τίτλο αναστολέα ≤ 20 BU στην αρχική εκτίμηση, προτείνεται ως πρώτη γραμμής θεραπεία η χορήγηση κορτικοστεροειδών και συγκεκριμένα πρεδνιζόνης ή πρεδνιζολόνης από του στόματος σε δόση 1 mg/kg/ημέρα για 3-4 εβδομάδες με μέγιστη διάρκεια τις 4-6 εβδομάδες (εικόνα 5). Σε ασθενείς με επίπεδα FVIII < 1 IU/dL και τίτλο αναστολέα > 20 BU στην

αρχική εκτίμηση, προτείνεται ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών με ριτουξιμάμπη (375 mg/m² την εβδομάδα για 4 κύκλους) ή κυταροτοξικό παράγοντα (κυκλοφωσφαμίδη 1,5-2 mg/kg/ημέρα από του στόματος) (εικόνα 5) ή μυκοφαινόλη μοφετίλ (mycophenolate mofetil, MMF) (1 g/ ημέρα για μια εβδομάδα, ακολουθούμενο από 2 g/ημέρα)¹. Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται θεραπεία με κορτικοστεροειδή και δεν επιτυγχάνεται εκρίζωση ή μείωση του αυτοαντισώματος, αλλά μειώνονται τα επίπεδα του FVIII και του τίτλου του αναστολέα προτείνεται παρατεταμένη παρακολούθηση¹. Δεν συστήνεται η χρήση υψηλών δόσεων ανοσοσφαιρινών για την εκρίζωση του αυτοαντισώματος.

Σε περιπτώσεις ΕΑΑ ανθεκτικής στη θεραπεία πρώτης γραμμής με κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη και ριτουξιμάμπη, προτείνονται στη βιβλιογραφία και κάποιες off label, δεύτερης γραμμής θεραπείες³⁷. Αυτές περιλαμβάνουν την MMF⁴⁸, την κυκλοσπορίνη⁴⁹, τα τακρόλιμους⁴⁹, την βινκριστίνη σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη και πρεδνιζολόνη⁵⁰ και την βορτεζομίμπη⁵¹.

Η παρακολούθηση της θεραπείας γίνεται με έλεγχο του aPTT κάθε 7 ημέρες ή λιγότερο και έλεγχο επιπέδων αυτοαντισωμάτων κάθε 7-15 ημέρες²⁷. Οποιαδήποτε μείζονα ή ελάσσονα χειρουργική επέμβαση πρέπει να καθυστερεί μέχρι να εκριζωθεί το αυτοαντίσωμα ή, αν δεν είναι εφικτό, να πραγματοποιείται με την καλύτερη αιμοστατική κάλυψη υπό την επίβλεψη

πολύ έμπειρου ιατρικού προσωπικού. Εξάλειψη του αυτοαντισώματος γίνεται κατά μέσο όρο με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία σε 5-6 εβδομάδες³³. Μετά την πλήρη εκρίζωση του αυτοαντισώματος προτείνεται η παρακολούθηση των επιπέδων του FVIII κάθε μήνα κατά την διάρκεια των πρώτων 6 μηνών, κάθε 2-3 μήνες για τους επόμενους 12 μήνες και κάθε 6 μήνες για τον δεύτερο χρόνο και μετά. Η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης ή οποιασδήποτε μορφής αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής αγωγής επιτρέπεται, όταν τα επίπεδα του FVIII επιστρέψουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

Τα ποσοστά υποτροπής της νόσου κυμαίνονται από 7 ως 20% με μέσο χρόνο εμφάνισης υποτροπής τους 3-7,5 μήνες από την διακοπή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας^{2,5-8,10,16-18}. Δεν υπάρχουν συστάσεις σχετικά με τη χρήση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας στις υποτροπές. Η επιλογή της θεραπείας βασίζεται στα χαρακτηριστικά του ασθενούς, τα πιθανά αίτια και την απαντητικότητα του ασθενούς στα προηγούμενα σχήματα θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ΕΑΑ αποτελεί μια σπάνια, αλλά απειλητική για την ζωή κατάσταση. Η άμεση αναγνώριση αυτής της σοβαρής αιμορραγικής διαταραχής μαζί με την εφαρμογή πρόωμης και επιθετικής θεραπείας είναι υψίστης σημασίας, καθώς καθυστερήσεις στη διάγνωση και ανεπαρκείς θεραπείες συνδέονται με υψηλά ποσοστά θνητότητας. Η ιδανική αντιμετώπιση απαιτεί μια διε-

πιστημονική προσέγγιση με τη συνεργασία πολλών ειδικοτήτων. Προέχει ο έλεγχος της αιμορραγίας με την σύγχρονη έναρξη θεραπείας ανοσολογικής αρχής για την αποκατάσταση του FVIII. Η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση κορτικοστεροειδών με ή χωρίς ανοσοκατασταλτικά ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας επιβάλλεται στενή παρακολούθηση των ασθενών, δεδομένου ότι η θεραπεία δεν είναι άμοιρη επιπλοκών. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στην αρχική ανοσοκατασταλτική θεραπεία με κορτικοστεροειδή είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη ή ριτουξιμάμπη. Απαιτείται ιδιαίτερη επαγρύπνηση και κατά τη διακοπή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, προκειμένου να αναγνωριστεί έγκαιρα μια πιθανή υποτροπή. Αποτελεί επιτακτική ανάγκη η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών, ώστε να προσδιοριστούν πιο στοχευμένα θεραπευτικά σχήματα και να καθοριστούν βιοδείκτες που θα κατευθύνουν τις θεραπευτικές αποφάσεις των κλινικών γιατρών.

Additional materials: No

Acknowledgements:

Not applicable

Authors' contributions: SV: drafted the paper and is the lead author. KCh, STh, MI, LA: contributed to planning and the critical revision of the paper. All authors read and approved the final manuscript.

Funding: Not applicable.

Availability of supporting data: The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication: Patient's consent was obtained

Ethical approval and consent to participate: No IRB approval required.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Received: November 2023, Accepted: December 2023, Published: February 2024.

REFERENCES

1. Tiede A, Collins P, Knoebl P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2020;105(7):1791-1801.
2. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):622-31.
3. Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhiry HA, et al. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(7):761-769.
- Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost*. 1981;45(3):200-3.
5. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, et al. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121(1):21-35.
6. Collins PW, 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(5):1870-7.
7. Tay L, Duncan E, Singhal D, et al. Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):769-77.
8. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, et al. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry. *Haemophilia*. 2013;19(4):564-70.
9. Huang SY, Tsay W, Lin SY, et al. A study of 65 patients with acquired hemophilia A in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(4):321-7.
10. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015;125(7):1091-7.

11. Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: a 2013 update. *Thromb Haemost.* 2013;110(6):1114-20.
12. Coppola A, Favalaro EJ, Tufano A, et al. Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-acquired hemophilia A. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(5):433-46.
13. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2054-64.
14. Franchini M, Targher G, Manzato F, et al. Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;66(3):194-9.
15. Franchini M, Capra F, Nicolini N, et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. *Med Sci Monit.* 2007;13(4):RA55-61.
16. Mingot-Castellano ME, Pardos-Gea J, Haya S, et al. Management of acquired hemophilia A: results from the Spanish registry. *Blood Adv.* 2021;5(19):3821-3829.
17. Schep SJ, van Dijk WEM, Beckers EAM, et al. Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study. *Am J Hematol.* 2021;96(1):51-59.
18. Sun B, Xue F, Feng Y, et al. Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China. *Br J Haematol.* 2019;187(5):653-665.
19. Franchini M, Vaglio S, Marano G, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. *Hematology.* 2017;22(9):514-520.
20. Lapalud P, Ali T, Cayzac C, et al. The IgG autoimmune response in postpartum acquired hemophilia A targets mainly the A1a1 domain of FVIII. *J Thromb Haemost.* 2012;10(9):1814-22.
21. Franchini M, Targher G, Montagnana M, et al. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clin Chim Acta.* 2008;395(1-2):14-8.
22. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2009;94(4):566-75.
23. Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol.* 2001;5(4):389-404; quiz following 431.
24. Weston Smith SG, Revell P, Lawrie AS, et al. The rapid development of an IgM inhibitor of porcine factor VIII in a patient with acquired haemophilia. *Br J Haematol.* 1990;75(3):434-6.
25. Carmona E, Aznar JA, Jorquera JI, et al. Detection of two different anti-factor

- VIII/von Willebrand factor antibodies of the IgA class in a hemophilic patient with a polyclonal factor VIII inhibitor of the IgG class. *Thromb Res.* 1991;63(1):73-84.
26. Jacobs JW, Gisriel SD, Iyer K, et al. Concomitant factor VIII inhibitor and lupus anticoagulant in an asymptomatic patient. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;53(4):945-949.
27. Mingot-Castellano ME, Rodríguez-Martorell FJ, Nuñez-Vázquez RJ, et al. Acquired Haemophilia A: A Review of What We Know. *J Blood Med.* 2022;13:691-710.
28. Gheisari R, Bomke B, Hoffmann T, et al. Clinical features and outcome of acquired haemophilia A. Interim analysis of the Düsseldorf study. *Hamostaseologie.* 2010;30(3):156-61.
29. Holstein K, Liu X, Smith A, et al. Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood.* 2020;136(3):279-287.
30. Giangrande PL. Porcine factor VIII. *Haemophilia.* 2012;18(3):305-9.
31. Türkantoz H, Königs C, Knöbl P, et al. Cross-reacting inhibitors against recombinant porcine factor VIII in acquired hemophilia A: Data from the GTH-AH 01/2010 Study. *J Thromb Haemost.* 2020;18(1):36-43.
32. Tarantino MD, Cuker A, Hardesty B, et al. Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. *Haemophilia.* 2017;23(1):25-32.
33. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017;92(7):695-705.
34. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, et al. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia.* 2007;13(5):451-61.
35. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012;120(1):39-46.
36. Tiede A, Worster A. Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia. *Ann Hematol.* 2018;97(10):1889-1901.
37. Pishko AM, Doshi BS. Acquired Hemophilia A: Current Guidance and Experience from Clinical Practice. *J Blood Med.* 2022;13:255-265.
38. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor

- bypassing activity. *Haemophilia*. 2004;10(2):169-73.
39. Zanon E, Milan M, Gamba G, et al. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: A sequential study. *Thromb Res*. 2015;136(6):1299-302.
40. Árokszállási A, Rázsó K, Ilonczai P, et al. A decade-long clinical experience on the prophylactic use of activated prothrombin complex concentrate in acquired haemophilia A: a case series from a tertiary care centre. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(3):282-287.
41. Tiede A, Giangrande P, Teitel J, et al. Clinical evaluation of bleeds and response to haemostatic treatment in patients with acquired haemophilia: A global expert consensus statement. *Haemophilia*. 2019;25(6):969-978.
42. Makris M, Iorio A, Lenting PJ. Emicizumab and thrombosis: The story so far. *J Thromb Haemost*. 2019;17(8):1269-1272.
43. Dane KE, Lindsley JP, Streiff MB, et al. Successful use of emicizumab in a patient with refractory acquired hemophilia A and acute coronary syndrome requiring percutaneous coronary intervention. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(3):420-423.
44. Knoebl P, Thaler J, Jilma P, et al. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood*. 2021;137(3):410-419.
45. Hansenne A, Hermans C. Emicizumab in acquired haemophilia A: about two clinical cases and literature review. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:20406207211038193.
46. Möhnle P, Pekrul I, Spannagl M, Sturm A, Singh D, Dechant C. Emicizumab in the Treatment of Acquired Haemophilia: A Case Report. *Transfus Med Hemother*. 2019;46(2): 121-123.
47. Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med*. 1987;147(6):1077-81.
48. Obaji S, Rayment R, Collins PW. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy in acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2019;25(1):e59-e65.
49. Pardos-Gea J, Altisent C, Parra R, et al. Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10-year follow-up study. *Haemophilia* 2012;18(5):789-93.
50. Lian EC, Villar MJ, Noy LI, et al. Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Am J Hematol*. 2002;69(4): 294-5.

-
51. Ratnasingam S, Walker PA, Tran H, et al. Bortezomib-based antibody depletion for refractory autoimmune hematological diseases. *Blood Adv.* 2016;1(1):31-35.
-

Publisher's Note

The publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Citation: Soulountsi V, Karachristos Ch, Schizodimos Th, Mouskeftara I, Lavrentieva A. Acquired hemophilia A: A rare cause of bleeding in the Intensive Care Unit. A case report and review of the literature. *Greek e j Perioper Med.* 2024;23(a):17-32.