

ÇOCUKTA EDİNSEL HEMOFİLİ

Dr. Şebnem Önen Göktepe



drsonen@gmail.com

Olgu

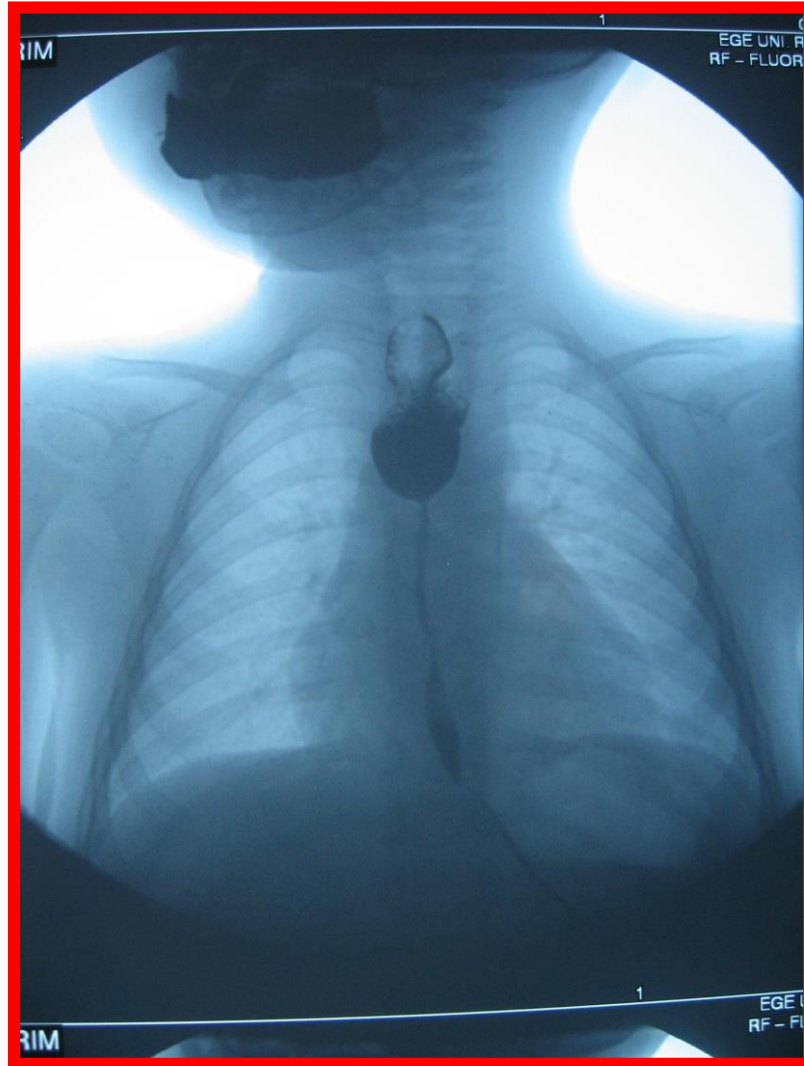
- 2,5 yaş, erkek
- İlk başvuru: Şubat-2006
- **Yakınma:** 3 ay öncesinde koroziv madde içimi sonucunda gelişen
Özefageal Striktür
- *Çocuk Cerrahisi'nde;*
Dilatasyon işlemi sırasında oluşan özefageal yırtılma
Durmayan kanama
- *Pediyatrik Hematoloji'de;*
APTZ: 59 sn
F VIII: % 5

Olgu

- 2,5 yaş
- Erkek
- **Özgeçmiş :**
 - Kanama hikayesi yok
- **Soygeçmiş:**
 - Ailede kanama hikayesi olan birey yok
- APTZ: 59 sn
- F VIII: % 5

HEMOFİLİ A

Özefageal Striktür



Tedavi

- F VIII:C → **%80- 100** olacak şekilde faktör replasmanı
- Kanama belirgin ölçüde azaldı
- Sızıntı tarzında birkaç gün devam etti
- 6. gün sonunda tamamen durdu

Tedavi

Mart-2006:

- Faktör desteği altında özefagus dilatasyonu → Sorunsuz

Nisan-2006:

- Sol dizde hemartroz → 3 gün faktör tedavisi
 - Eş zamanlı olarak → **2. seans** dilatasyon işlemi

Tedavi

Mayıs-2006:

- **3. seans** için yatırıldı
- İşlem öncesi **1.000 IU** F VIII'e rağmen → aktivite: **% 11**
- **İNHİBİTÖR** → ???

İNHİBİTÖR = 5.7 BU/mL

- **3. seans** dilatasyon → aPCC ile sorunsuz
(12 saat arayla 3 kez 100 IU/kg)

Tedavi

Temmuz-2006:

- 4. seans dilatasyon
 - aPCC ile → sorunsuz

Temmuz-2006 → **İnhibitör = 4 BU/mL**

Tedavi

Ağustos-2006:

- Düşme → sol femur diafizinde kırık
 - aPCC ile tedavi → Başarılı

Eylül-2006:

- Özefageal kalıp (stent) yerleştirilmesi
 - aPCC ile

Eylül-2006:

- **5. seans** dilatasyon
 - aPCC ile

Ekim-2006:

- **6. seans** dilatasyon
 - 1 doz aPCC + 6 doz rFVIIa → Başarılı

İzlem

Ekim-2006:

- İNHİBİTÖR → Negatif
 - Kontrol → Negatif
- Gerektiğinde → Faktör VIII kullanılması planlandı

Temmuz-2007:

- Stentin özefagusu perfore etmesi nedeniyle → **KANAMA**
 - Acil → Çocuk Cerrahisi'ne yatış
 - APTZ = 25 sn → **HATALI MI ???**
 - 2 saat arayla 3 doz NovoSeven
 - Kontrol APTZ = 28 sn !!!
 - **F VIII = % 53 !!!**

izlem

Ekim-2007:

- Dilatasyon uygulaması
 - PZ
 - APTZ
 - PFA-100

} Normal

- F VIII veya By-pass ajan verilmeksizin → Operasyon
- **Sonuç = Kanama YOK**

inhibitor (+) olan klasik hemofili A ???

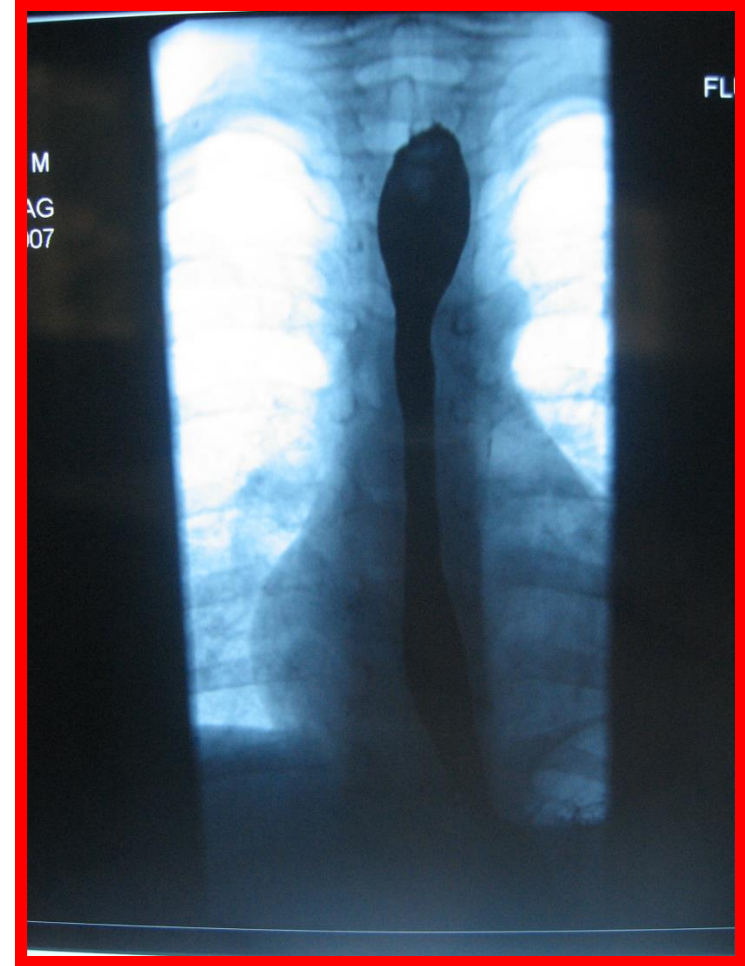
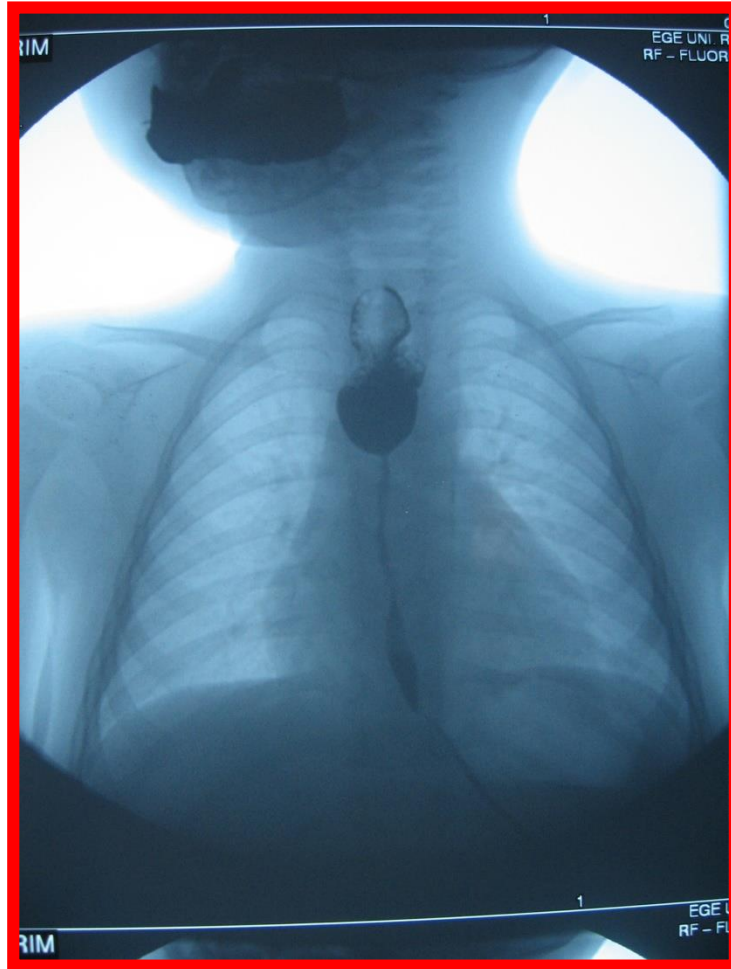
By-pass edici ajanlarla (aPCC, rFVIIa)
inhibitör gelişimi (-)

İzleminde,
APTZ Normal, FVIII aktivitesi yükselen
inhibitör (-)

Yorum

Edinsel Hemofili

Antegrad Özefageal Dilatasyon Operasyonu



EDİNSEL HEMOFİLİ

- Nadir bir durum
 - 16 yaşından küçük çocuklarda 0,045/milyon/yıl
 - > 85 yaş 14.7 /milyon/yıl
- Etnik ve coğrafik fark gözetmez
- Hemen tümü erişkinlerde
- $K = E$

EDİNSEL HEMOFİLİ

- F VIII'e karşı IgG yapısında oto-antikor
- Eklem içi kanamalar daha nadir
- Deride yaygın purpura ve iç organ kanamaları tipik
- % 50 kadarında
 - Otoimmün bir hastalık
 - Enfeksiyonlar
 - Kanser
 - İlaç kullanımı
 - Postpartum dönem
- Yarısında bir neden yok
 - “İdiopatik”



Figure 2. Lower limb ecchymosis.



Figure 1. Hematoma and extense ecchymosis of a lower limb.



Figure 1: Extensive purpura over the flanks of a 62-year-old man with acquired hemophilia.



Figure 2: Extensive purpura over the chest and abdomen of a 78-year-old woman with acquired hemophilia.

EDİNSEL HEMOFİLİ

Tanı:

- Uzamış APTZ
- Düşük F VIII aktivitesi
- İnhibitör pozitifliği
 - LA pozitifliği ile ayırt edilmelidir

Tedavi:

By-pass edici ajanlar (PCC, aPCC, rFVIIa)
İmmunsupresyon
 Prednisone + cyclophosphamide
 Azathioprine
 Cyclosporine
IVIG
Rituximab

EDİNSEL HEMOFİLİ

Acquired Hemophilia in Pediatric Population

Kaan KAVAKLI*, Güngör NİŞLİ*, Yeşim AYDINOK*, Nazan ÇETİNGÜL*,
Deniz YILMAZ*, Tülay KAVAKLI**

* Department of Pediatric Hematology and Oncology, Ege University Hospital, İzmir
** Department of Pediatrics, Dr. Behcet Uz's Children Hospital, İzmir, TURKEY

ABSTRACT

The development of acquired inhibitors against the factor VIII protein in childhood period, is a very rare disorder in nonhemophilic persons but may be clinically important condition due to potential serious bleedings. We have investigated acquired hemophilia development frequency in children with potential high risk groups. Totally 483 nonhemophilic children including healthy controls were enrolled the study. Age range was 2 to 20 years and mean age was 11 ± 5.4 years. Risk groups for acquired hemophilia were selected among sick children with transfusion dependent β -thalassemia major (n=75), children with malignancy (n=55), asthma bronchiale (n=65), type I insulin dependent diabetes mellitus (n=63), collagen tissue disorders (n=35). Age-matched 190 healthy children were selected as for healthy control group. Inhibitor tests were performed by the method of Bethesda assay. We have found only two patients who had acquired factor VIII inhibitor among 483 children. These two patients were solid tumor (osteosarcoma) and type I insulin dependent diabetes mellitus. Other risk groups and healthy controls have not inhibitor positivity. As a conclusion, acquired inhibitors should be considered for the differential diagnosis of unusual bleeding episodes in patients who had risk factors of all age groups including childhood period.

Key Words: Inhibitor, Hemophilia, Acquired hemophilia, Antifactor VIII antibody.

Türk J Hematol 2002;19(2):199-202

Kaan Kavaklı, Güngör Nişli, Yeşim Aydınok, Nazan Çetingül,
Deniz Yılmaz, Tülay Kavaklı. Acquired Hemophilia in Pediatric
Population. Turk J Hematol. 2002; 19(2): 199-202

- ✓ İnsidans çalışması
- ✓ Yüksek riskli grupta
- ✓ Edinsel hemofili araştırması
- ❖ 483, non-hemofilik
- ❖ 2-20 yaş, ort. 11
- ☐ Transfüzyon bağımlı beta talasemi (n=75)
- ☐ Malignite (n=55)
- ☐ Astım (n=65)
- ☐ Tip I Diyabet (n=63)
- ☐ Kollajen doku hastalığı (n=35)

- **2 hastada edinsel hemofili (+)**
 - **Osteosarkom**
 - **Tip I diyabet**

REVIEW

Acquired Hemophilia in Pediatrics: A Systematic Review

Massimo Franchini, MD,^{1,*} Marco Zaffanello, MD,² and Giuseppe Lippi, MD³

Acquired hemophilia A is a rare but potentially life-threatening hemorrhagic disorder caused by the development of autoantibodies directed mostly against coagulation factor VIII. Acquired hemophilia is frequently associated with several underlying conditions such as malignancy, autoimmune disorders, drug reactions, and pregnancy, although the pathogenesis remains undetermined (idiopathic) in up to 50% of reported cases. The disorder occurs most commonly in the elderly and only rarely affects pediatric patients, who might however experience severe, and sometimes life-threatening, hemorrhage. The maternal transplacental transfer of the autoantibody to the neonate

occurs very rarely and also in this circumstance it may be associated with clinically significant bleeding. The management of acute bleeding and the inhibitor eradication are the mainstay of the treatment. The outcome in pediatric patients seems more favorable than in adults because the inhibitors usually resolve more quickly and in a higher rate of patients. The epidemiology, diagnosis, clinical course, and management of this hemorrhagic disorder in children will be addressed in this systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:606–611. © 2010 Wiley-Liss, Inc.

Key words: autoantibodies; bleeding; FVIII inhibitors; therapy

Yayınlanan tüm olgular

- 42 çocuk
- n= 37, de novo inhibitör
- n=5, olgu transplasental
- K/E : 1,1, median yaş: 5
- FVIII ab : 28 (%75,7)
- FIX ab : 6 olgu
- FXI ab : 2 olgu
- 1 olguda FVIII ve FIX'a karşı ortak ab
- Mukozal kanama, cilt altı kanama
- Hematom
- 3 olgu İntrakranyal kanama

Altta yatan neden

- Otoimmün hastalıklar %16,7
- Enfeksiyonlar %16,7 → 1 olgu streptokokal farenjit
- Antibiyotik kullanımı
Penisilin ve türevi
- %33,3 İdiyopatik
- Median inhibitör : 8,5 BU/ml
- 3 olgu tedavi almadan düzelmiş
- %80 olgu 2,5 aylık izlemde düzelmiş
- En hızlı düzelme oranı antibiyotik ya da enfeksiyonla ilişkililerde yüksek

EDİNSEL HEMOFİLİ

24 hastanın 28 yıl izlendiği bir çalışmada:

- 23 hastada purpura ve yumuşak doku kanamaları (+)
 - Kompartman sendromuna hızlı gidiş
- 4 olguda hematüri
- 2 olguda GIS kanaması
- 1 olguda uzamış post-partum kanama
- 3 (%11) olgu kanama komplikasyonları nedeniyle → ex
- Mortalite oranı → **% 8-22**
 - En sık ortaya çıkış sonrasındaki ilk birkaç haftada

EDİNSEL HEMOFİLİ

- 20 çalışmanın 249 hastası incelendiğinde:
 - Median yaş → **64** (8 – 93 yıl)
 - Median 12 aylık izlem sonucunda → **% 74** tam remisyon
 - Kanamayla ilişkili mortalite **% 11**

Delgado J et al. *J Haematol* **2003**; 121(1): 21-35

- İngiltere’de yapılan bir çalışmada:
 - 1981-1996 arasında (nüfus : 58 milyon)
 - 240 olgu
 - Yaş aralığı : 20 – 99
 - 50 yaş altındaki olgu sayısı : 24 (**%10**)
 - 98 olguda (**%41**) altta kanser, hamilelik (+)

Rizza CR et al. *Haemophilia* **2001**; 7(4): 349-59

ÇOCUKLARDA EDİNSEL HEMOFİLİ

KORE'den bir olgu:

- 33 aylık kız hasta
- Mycoplasma Pneumonia sonrası gelişen geçici edinsel HA
- Hematokezya ve yaygın ekimozlar

Laboratuvar:

- Uzamış APTZ
- Düşük F VIII aktivitesi
- Mixing testi ile kısmen düzelme
- İnhibitör (+)

Tedavi:

- Prednisone + IVIG
- **Sonuç:** Sekelsiz iyileşme

Son söz

- Çocuklarda çok nadir
 - Ancak hayatı tehdit eden kanama olasılığı var
 - Erişkinlere göre düzelme hızı daha yüksek
 - İzole APTZ yüksek saptanan her olguda, F VIII aktivitesi ile birlikte inhibitör bakılmalı
- ✓ **Ana tedavi : Hekim farkındalığını arttırmak**



Teşekkür ederim