

Vaka: **Eriřkinde Edinsel** ***Hemofili***

Dr. Volkan Karakuş
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Eęitim ve Arařtırma Hastanesi
Eriřkin Hematoloji Klinięi

6. Hemofili Vakalarla Eęitim Sempozyumu
21-23 řubat 2020 - Antalya/Lara

Vaka

- 83 yaşında erkek hasta,
- **Şikayeti:** Sırt kol ve bacaklarda cilt altı yaygın ekimozlar mevcut. Sol kolda ayrıca kompartman sendromu riski olan hematoma mevcuttu.
- **Özgeçmiş:** Özellik yok.
- **Fizik Muayene:** Ekimozlar harici ek bulgusu yoktu.

Tetkik	Sonuç
• Hemoglobin	• 12.4gr/dl
• Lökosit	• <u>18370/mm³</u>
• Lenfosit	• 1005/mm ³
• Trombosit	• 345000/mm ³
• PTT	• 10.6sn (9,4-12,5)
• aPTT	• <u>46,8sn (25,1-36,5)</u>
• INR	• 0,84
• üre	• 74.3 mg/dl (16.6-48)
• Kreatin	• 0.79 mg/dl (0.65-1.20)
• Albumin	• 3.26 g/dl (3.5-5.2)
• Total Protein	• 5.71 g/dl (6.4-83)
• LDH	• 310 U/L (135-225)
• Hepatit markerları	Negatif
• Viral testlerinde	Negatif
• ANA/LA	Negatif
• Periferik yayma	• %45 olgun lenfosit, %55 parçalı ve %5 monosit izlenen hastanın trombosit ve eritrositlerin sayısı ve morfolojisi normal.

Edinsel Hemofili-A

- Edinsel hemofili A, FVIII'i inhibe eden oto-antikörlerin (IgG) neden olduğu ani şiddetli kanama diyatezidir.
- Hastalığın insidansının 1000000/0.2-1.5 olduğu tahmin edilmektedir. Çocuklarda ise bu oran daha da düşüktür (1000000/0.045)
- Bozukluk otoimmün hastalıklar (en sık RA), lenfoproliferasyon, kanser, ilaçlar (en sık INF-a), hamilelik veya doğum sonrası dönem ile ilişkilendirilirken, vakaların neredeyse yarısı idiyopatiktir.

Windyga J, Chojnowski K, Klukowska A, et al. on behalf of the Working Group on Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine. [Polish recommendations on the management of acquired haemophilia A]. Med Prakt. 2011; 10: 42-51. Polish.

Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012; 2012: 369-374.

Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. Blood. 2012; 120: 39-46.

Edinsel Hemofili-A

- Kanamaya bağlı ölüm oranlarının daha önce %20-30 kadar yüksek olduğu bildirilmişti. Ancak daha yeni kohortlarda kanamaya bağlı ölüm oranı %3-9'dur, bu da tedavi edici ajanların sonucu olarak görünmektedir.
 - Kanamaya bağlı ölüm oranı azalmakta ancak enfeksiyona bağlı ölüm artmaktadır.
 - Ölümlerin en önemli nedenleri arasında daha önce hiç kişisel ya da ailede kanama öyküsü olmayan hastalarda kanama diyatezi olması ve nadir görülen bu durumun tecrübesi olmayan merkezlerde gözden kaçması da gösterilmektedir.
 - Kanama en sık mukokutanöz (%80), kas (%40), burun kanaması ve gastrointestinal (%20), ürolojik ve doğum sonrası kanamadır. Konjenital hemofili aksine, hemartroz nadirdir.
 - 65 yaşından büyük yetişkinlerde en sık görülür. Gebelięe bağlı 20-40 yaş arası genç kadınlarda EHA insidansında daha küçük bir tepe vardır.
-
- Elezovic I. Acquired haemophilia syndrome: pathophysiology and therapy. Srp Arh Celok Lek 2010;138(January (Suppl. 1)):64–8.
 - Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:369–74.
 - Franchini M, Vaglio S, Marano G, Mengoli C, Gentili S, Pupella S, et al. Acquired hemophilia A: a review of recent data and new therapeutic options. Hematology 2017;22(October (9)):514–20.

Kanama Riski

- Hastaların ortalama %95'inin kanama bulgusu vardır ancak %30'a yakını hemostatik bir tedavi gerektirmesede % 70'i değişken şiddette yaşamı veya ekstremiteleri tehdit edici kanamalarla ($Hb < 8 \text{ g/dL}$ veya $Hb > 2 \text{ g / dL}$ düşüş) seyredebilir.
- Anti-FVIII antikorlarının second-order kinetiği nedeniyle, FVIII seviyeleri kanama riskini belirleyici değildir ve hastalarda sadece mütevazı derecede azalmış FVIII aktivite seviyelerine rağmen klinik olarak anlamlı kanama olabilir.

Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. Blood. 2012;120:39–46.

Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). Blood. 2012;120:47–55

Ölüm Riski

- EHA'da >65 yaşındakilerde ve malignitesi olanlarda bu oran %20 civarındadır.
- Ölümün en önemli nedeni UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) verilerinde, %46 oranında altta yatan hastalık, %38 “nedeni bilinmeyen”, bunun nedeni olarakta kötü takip gösterilmektedir.
- Kanama ise hastaların sadece %3,2'sinde ölüm sebebi olarak kaydedilmiştir ve tanıdan itibaren ortalama gün 19 olarak gösterilmiştir.
- Kanama hastalar için hastanede yatışı uzatan en önemli sebep olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Antikorları ortadan kaldırmak ve kanama riskini azaltmak için kullanılan immünosüpresif tedaviler mortalitenin % 4,2'sini oluşturmuştur.
- Diğer nadir görülen sebepler tromboembolik komplikasyonlardır.

Tanı-Ne zaman şüphelenmeli?

- Son zamanlarda anormal kanama, aPTT süresinde izole uzama ve normal PTT'li yaşlı ve peripartum/postpartum kadınlarda,
- İzole uzun süreli bir aPTT ile antikoagülasyon tedavi almayan, doğurgan olmayan bir hastada, uygun bir mixing test ve negatif bir lupus antikoagülanı (LA) varlığında şüphelenmelidir (İzole uzun süreli bir aPTT her zaman araştırılmalıdır.).

Tanı-Nasıl tanı konulmalı?

- Tanıya karışım testi (??) ve düşük FVIII aktivitesini göstermekle başlanmalı.
- FVIII inhibitörü Nijmegen Bethesda Assay veya ELISA anti-FVIII-antikör ölçülerek tanımlanmalıdır.
- Nijmegen Bethesda Assay'de inhibitör titreleri düşük çıkabilir bunun sebebi doğrusal olmayan FVIII inaktivasyonu ve FVIII rezidülerinden kaynaklanabilir. Bu durumda testi inkübasyonlu çalışmak sonuçların doğruluğunu arttırabilir.
- LA potansiyel bir neden olarak her zaman dışlanmalıdır.
- Heparinler, heparinoidler, DOAK'lar sonuçları etkileyecektir. Özellikle FX üzerine etkili olanlarda anti-Xa assay yararlıdır.

Algoritim

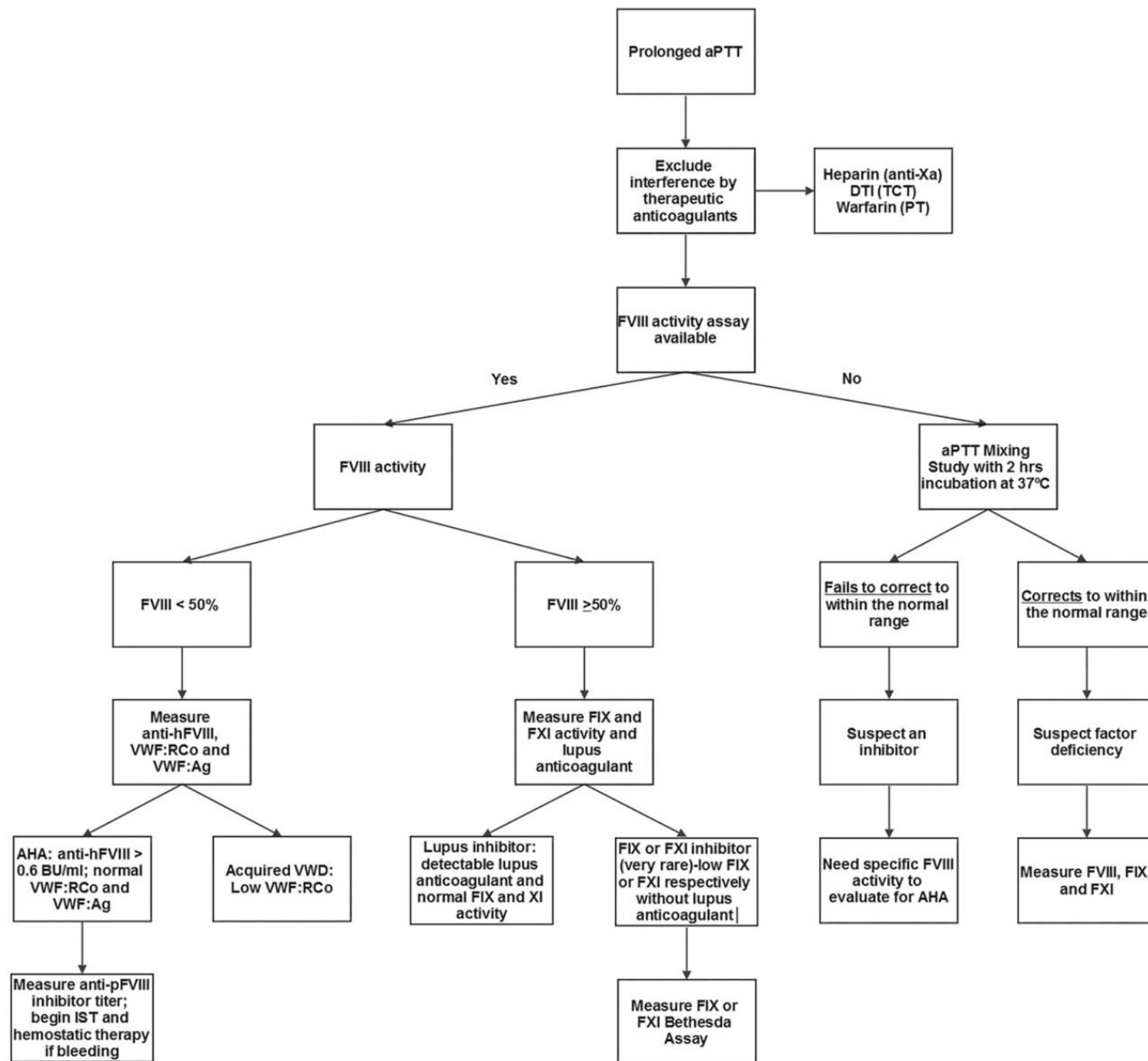


FIGURE 1 Laboratory diagnosis of AHA. AHA =acquired hemophilia A; anti-h-FVIII =anti-human factor VIII inhibitor; anti-pFVIII = anti-porcine FVIII; aPTT = activated partial thromboplastin time; DTI =direct thrombin inhibitor; FIX =factor IX; FVIII =factor VIII; FXI = factor XI; IST = immunosuppressive therapy; PT = prothrombin time; TCT =thrombin clotting time; VWD = Von Willebrand disease; VWF:Ag = von Willebrand factor-antigen; VWF:RCo = von Willebrand factor-Ristocetin co-factor

Vaka

- Hastanın ölçülen faktor VIII düzeyi %0.7, inhibitör düzeyi 53.7BU/mL olarak saptandı.

Yönetim

- EHA'nın yönetimi aşağıdaki hedeflere odaklanmaktadır:
 - 1. Kanamayı kontrol etme ve önleme (varsa / önemliyse).
 - 2. İnhibitörün yok edilmesi.
 - 3. Altta yatan hastalığın tedavisi (varsa)

Hangi EHA'lı hastalar hemostatik ajanlarla tedavi edilmelidir?

- İnvaziv prosedürlerden kaçınılmalıdır, acilen ihtiyaç duyulursa, işlemlerden önce ve sonra hemostatik tedaviye ihtiyaç duyulur.
- Majör kanaması olan ve/veya hemoglobinde azalma olan hastalar için acil hemostatik tedavi gerekir.
- Hemoglobinde belirgin bir düşüş olmadan hafif/orta dereceli kanaması olan hastalar acil hemostatik tedaviye ihtiyaç duymayabilir, ancak herhangi bir zamanda ciddi kanama gelişebilir.
- Kanama riski yüksek olan hastalar (son ameliyatlara, doğumlar, peptik ülser, vb.) Profilaktik hemostatik tedavi gerektirir.
- Hemostatik tedavi ihtiyacı olmadan yönetilen bazı yumuşak doku kanamaları kompartman sendromuna ilerleyebilir. Bu nedenle, yakın izleme, iyi hasta eğitimi ve gerekirse acil tedavi esastır.

[Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol. 2013; 160:153–170.

Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. Haematologica. 2009;94:566–575.

EHA hastalarında kanama nasıl tedavi edilmelidir?

- İlk seçenek hemostatik ajanların seçenekleri Tabloda listelenmiştir.
- Düşük titreleri olan hastalarda (<5 BU) insan FVIII (hFVIII) replasmanı, yüksek titre inhibitörleri (> 5BU) olan hastalarda etkili değildir.
- Desmopressin (DDVAP), EHA'da sınırlı bir kullanıma sahiptir.
- Antifibrinolitik ajanlar, üriner kanamalar haricinde (intraureteral veya mesane pıhtılaşması ile indüklenen riskli foruriner çıkış tıkanması), özellikle mukozal kanama için tedaviye yardımcı olabilir.

Agent	Recommended dose
Replacement therapy	
Recombinant porcine FVIII (rpFVIII)	<i>If no anti-porcine FVIII inhibitor^a:</i> 50–100 U/kg initially then monitor every 2–3 h with FVIII activity and redose as needed <i>If detectable anti-porcine FVIII inhibitor^a:</i> 200 U/kg initially for severe bleeding 50–100 U/kg for less severe bleeding Monitor and redose as above
Bypassing Therapy	
Activated prothrombin complex concentrate (aPCC)	50–100 U/kg every 8–12 h Do not exceed 200 U/kg/d
Recombinant FVII activated (rFVIIa)	70–90 mcg/kg every 2–3 h until hemostasis achieved, then prolong dosing interval

Öneriler

- Hastaların düzenli olarak IST ve FVIII monitörlerine başlatılmalıdır.
- Bu hemostatik ajanların kafa kafaya karşılaştırması yapılmamıştır ve kullanılabilirliği, hastadaki etkinliği ve ekonomik hususlar dikkate alınarak ilk sıradaki ajan seçilmelidir.
- Hemostatik etkinlik büyük ölçüde klinik değerlendirmeye dayanmaktadır ve alternatif bir hemostatik ajana geçiş 12–24 saat sonra düşünülmelidir.
- Hemostaz sağlandıktan sonra, tromboz riskini önlemek için kontrollü olarak kesilmelidir.
- Hemostatik ajanlardan aktif olmayanlar, faktör inhibitörü yükselen ve kanama riski yüksek bir hastada verilmemelidir.
- Hastanede yatan hastalarda FVIII düzeyleri 50 IU / dL'yi aştığında tromboembolizm profilaksisini düşünün

İnhibitör eradikasyonunu için immünsüpresif tedaviyi kim almalıdır?

- EHA olan tüm yetişkin hastalarda IST önerilir.
 - Her ne kadar bazı durumlarda inhibitörler birkaç ay sonra kendiliğinden kaybolabilse de, kanamaya bağlı morbidite ve mortalite oldukça önemlidir ve hemostatik tedavi masraflıdır. Bu nedenle, EHA olan tüm yetişkinler için IST önerilir.
 - Pediatri hastalarının rolü, veri eksikliği nedeniyle bu ilişki iyi kurulmamıştır.

İnhibitör eradikasyonu için en uygun strateji nedir?

Recommended first-line immunosuppression	Recommended dose	Comment
Corticosteroids alone	Prednisone 1 mg/kg PO daily (alternative dexamethasone 40 mg PO daily $\times$ 4–7 d) ^a	Unlikely to be effective in ≤ 3 wk in patients with FVIII < 1 IU/dL or inhibitor > 20 BU/mL at presentation Monitor for adverse events (elevated glucose, infection, psychiatric disorders)
Corticosteroid and cyclophosphamide	Corticosteroid same as above; cyclophosphamide 1–2 mg/kg PO daily (alternative ~ 5 mg/kg IV q 3–4 wk) ^a	May have faster response rate than steroids alone, but higher adverse event profile Associated with the highest CR rate Monitor for marrow suppression (WBC, platelets) and infection
Corticosteroids and rituximab	Corticosteroid same as above; rituximab 375 mg/m ² IV weekly $\times$ 4 (alternative 100 mg weekly $\times$ 4) ^a	Rituximab is not recommended as initial monotherapy unless other IST is contraindicated

- Antikor titresi >50 ise ortalama yanıt süresi 5 haftadır.
- FVIII aktivitesi <1 ise kombinasyon tercih edilebilir, yanıt zamanı uzun olması nedeni ile.
- FVIII aktivitesi ve inhibitör seviyeleri en az haftada bir izlenmelidir.
- Hastanın genel durumuna, altta yatan ve eşlik eden hastalıklara ve prognostik faktörlere (yani, FVIII <1 IU / dL, inhibitör titresi > 20 BU / mL, anti-FVIII-IgA antikorlarının varlığı, vb.) Göre kişiselleştirilmiş terapi uygulanmalıdır.

Peki Ya IVIG???

Turk J Haematol. 2012 Jun;29(2):197-8. doi: 10.5505/tjh.2012.68725. Epub 2012 Jun 15.

Postpartum Acquired Hemophilia Factor VIII Inhibitors and Response to Therapy

Doğum Sonrası Kazanılmış Faktör VIII İnhibitörü ve Steroid Tedavisi

Volkan Karakuş¹, Mustafa Çelik², Dilek Soysal¹, Bahriye Payzın³

¹Atatürk Research and Training Hospital, Departments of Internal Medicine 1st Division, Izmir, Turkey

²Atatürk Research and Training Hospital, Departments of Gastroenterology, Izmir, Turkey

³Atatürk Research and Training Hospital, Departments of Hematology, Izmir, Turkey

To the Editor,

Postpartum-acquired hemophilia A is a rare and potentially severe complication of pregnancy caused by an autoantibody against factor VIII [1]. Acquired factor VIII deficiency is associated with autoimmune conditions, neoplastic diseases, drug hypersensitivity, and pregnancy. A retrospective study analyzed 51 published cases of postpartum factor VIII inhibitors, with regard to the outcome according to treatment [2]. The annual incidence of acquired hemophilia is 0.2-1/1,000,000 and it is difficult

d) was administered; active bleeding was controlled after 2 d of the treatment.

Intravenous immunoglobulin (IVIG, 400 mg kg⁻¹ for 5 d) and IV methylprednisolone (60 mg d⁻¹ for 1 week) was given (as recommended) to eliminate the inhibitor [6]. At follow-up 7 d after the initiation of treatment the patient was clinically stable with a normal aPTT. Methylprednisolone was initiated at 50 mg d⁻¹ 8 d after the start of the initial treatment, and was then gradually tapered and stopped over the course of 6 weeks. The patient was discharged

Vaka

TARİH	F VIII DÜZEYİ	F VIII İNH. DÜZEYİ
İlk atak		
25/04/18	% 0.7 (70-150)	53.7 + BU/mL
03/05/18	% 1.2 (70-150)	16 + BU/mL
23/05/18	% 77.7 (70-150)	<0.6 - BU/mL
İkinci atak		
21/06/18	% 0.9 (70-150)	5.1 + BU/mL
19/09/18	% 6.3 (70-150)	1.4 + BU/mL

- Hastaya kazanılmış hemofili ve kompartman sendromu riski nedeni ile 50Y/kg dozundan aPCC kanama durana kadar 12 saatte bir 2 gün verildi.
- Prednol 1mg/kg dozundan başlandı.
- Malignite için yapılan taramalarında bulguya rastlanmadı
- 6 hafta steroid kullanan hasta tedavi bitiminden 3 hafta sonra relaps oldu kanama bulgusu yoktu.

İlk remisyondan sonra nüks riski nedir?

- Remisyon sağlandıktan sonra, hastalar nüks açısından yakından izlenmelidir. IgA anti-FVIII otoantikorları olan hastalar yüksek nüksetme riski taşımaktadır.
- Nüks insidansı %20 civarındadır.
- İlk basamakta Rituksimab bazlı bir rejim aldıysa bu oran %3'e düşmektedir.

Kombinasyon!!!

Transfusion and Apheresis Science 58 (2019) 447–448



Contents lists available at ScienceDirect

Transfusion and Apheresis Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/transci



Acquired hemophilia A in chronic lymphocytic leukemia: A case report

Volkan Karakuş^{a,*}, Egemen Kaya^b, Yelda Dere^c, Erdal Kurtoğlu^d

^a Muğla Sıtkı Koçman University Education and Research Hospital, Department of Hematology, Muğla, Turkey

^b Muğla Sıtkı Koçman University, Department of Physiology, Muğla, Turkey

^c Muğla Sıtkı Koçman University Educational and Research Hospital, Department of Pathology, Muğla, Turkey

^d Antalya Research and Training Hospital, Department of Hematology and Therapeutic Apheresis Unit, Antalya, Turkey



ARTICLE INFO

Keywords:

Chronic lymphocytic leukemia
Acquired hemophilia A
Malignant

ABSTRACT

Acquired hemophilia A, due to spontaneous autoantibody against FVIII, is a rare hemorrhagic disorder with an incidence of about 1 per million population per year. If unrecognized and untreated, it is associated with a high morbidity and mortality rate of 8–12%. Autoantibody against coagulation factor VIII neutralizes procoagulant activity. We report herein is such a rare case of acquired hemophilia in a patient with CLL.

İkinci basamak ve sonraki basamak tedavilere aday olanlar kimdir?

- İnhibitör titresinde bir düşüş göstermeyen veya 3-5 haftalık birinci basamak tedaviden sonra FVIII seviyesinde bir yükseliş göstermeyen hastalar, ikinci basamak tedavide dikkate alınmalıdır.
 - EHA'da spesifik ikinci sıra tedavileri önermek için yeterli veri yoktur.
 - Kanama riski, yoğun veya uzun süreli immünosüpresyondan kaynaklanan enfeksiyon riskine karşı ayrı ayrı tartışılmalıdır.
 - Her ne kadar kanıt sınırlı olsa da, diğer makul özelliklere sahip seçenekler arasında birinci sıradaki ajanlara ek olarak, kalsinörin inhibitörleri, mikofenolatemofetil, çoklu immünsüpresif ajanlar, immün toleras protokolleri kullanılabilir.

Tromboprofilaksi ne zaman uygundur?

- Kanaması olmayan hastanede yatan ve FVIII inhibitörü >50 IU / dL olan hastalar,
- Öncesinde aspirin veya antikoagülasyon alması için endikasyonu olan hastalarda kanama bulgusu yoksa antikor titresinden bağımsız olarak.

Vaka

- Relaps olan hastaya Rituksimab 375mg/m² haftada bir 4 hafta uygulandı.
- 16 aydır remisyonda takipli