

EDİNSEL HEMOFİLİ A TANI VE TEDAVİSİ-ULUSAL KILAVUZ

THD HEMOFİLİ BİLİMSEL ALT KOMİTESİ- TASLAK SON-02-2011

TANIM

Edinsel hemofili A (EHA) daha önceden hemostaz sistemi normal olan bireylerde, Faktör VIII'e karşı gelişen otoantikör (inhibitör) sonucu faktör VIII'in (FVIII) işlevinin inhibisyonuna bağlı nadir görülen bir kanama hastalığı olarak tanımlanır. Diğer pıhtılaşma faktörlerine karşı inhibitör gelişimi oldukça nadirdir.

SIKLIK ve ETİYOLOJİ

Sıklığı yaşla birlikte artar. -64 yaş diliminde yıllık sıklığı milyonda 0.3, 65-84 yaş aralığında milyonda 9 iken, >85 yaş diliminde ise milyonda 15 olarak saptanmıştır. Basit bir yumuşak doku kanamasından, organ kayıplarına ve ölüme kadar değişen, morbidite ve mortalite'nin yüksek olduğu bir tablodur. Ölüm oranları olgu serilerine göre değişmekle birlikte %9-22 arasındadır.

İnhibitör (otoantikör) oluşumuna yola açan neden, hastaların yaklaşık yarısında saptanamaz (idiyopatik). Geri kalan bölümde ise sıklık sırasına göre altta yatan aşağıdaki hastalıklar yer alır.

- Kollajen-vasküler (Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematosus) ve diğer otoimmün hastalıklar (yaklaşık %16-18)
- Malin kan hastalıkları (Kronik Lenfositer Lösemi, Non-Hodgkin Lenfoma, Multipl Myeloma, Waldenström makroglobulinemisi, Myelodisplastik Sendrom, Miyelofibroz, Eritrolösemi)
- Solid tümörler (Prostat, Akciğer, Kolon, Mide, Baş-boyun, Serviks, Meme, Melanom, Böbrek tümörleri)
- Gebelik, özellikle doğum sonrası dönem (yaklaşık %10)
- İlaçlar (Penisilin ve türevleri, Sülfon grubu antimikrobikler, Fenitoin, Metil Dopa, Kloramfenikol, İnterferon Alfa, Fludarabin, Levodopa, Klopidoğrel) (yaklaşık %3)

- Deri hastalıkları (Psoriasis, Pemfigus)
- İnfeksiyon ve aşılama (M. pneumoniae, Hepatit B, Hepatit C, İnfluenza Aşılması)
- Solunum sistemi hastalıkları (Astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı KOAH)

KLİNİK

Edinsel hemofilinin, kalıtsal hemofiliden belirgin farklılıkları vardır. Bu farklı özellikler Tablo 1’de verilmiştir. **Kendisinde ve ailesinde kanamaya eğilimi olmayan hastalarda aşağıda belirtilen klinik bulguların varlığında EHA’den şüphelenilmelidir.**

- Purpura (yaygın ekimoz), hematoma ve yumuşak doku kanaması. Hemartroza nadir rastlanır.
- Cerrahi işlem sonrası uzun süreli kanama
- Doğum sonrası kanama
- Periton arkası kanama
- Sindirim sistemi ve ürolojik kanama
- Nöro-vasküler sorunlar yaratan kompartıman sendromu

Klinik tablo faktör VIII (FVIII) ve inhibitör titresi ile bir korelasyon göstermez. Kanama bulgusu olmadan sadece laboratuvar bulgusu ile de EHA’dan şüphelenebilir.

Bu grup hastalar genellikle klinikte edinsel hemofili konusunda bilgi birikimi olmayan hekimlerle daha sık karşılaştıklarından tanılarının ve tedavilerinin gecikmesi kaçınılmazdır. Bu nedenle **kanamalı veya kanamasız EHA şüphesi olan veya tanısı alan bir hasta için bir hematoloji merkezine danışılmalı ve gerektiğinde hasta bekletilmeden bu merkeze gönderilmelidir.**

Tablo 1: Edinsel hemofili A'nın kalıtsal hemofili A'ya göre saptanabilen farklı özellikleri

	Kalıtsal Hemofili	Edinsel Hemofili
Sıklık (yıl)	1/10.000	Çocuklarda 0,045/milyon; erişkinlerde 1,5/milyon
Patofizyoloji	F8 geninde bozukluk	FVIII'e karşı gelişen otoantikör
Tanı anında hasta yaşı	Genellikle çocuk	Genellikle ileri yaşta, gebelikle ilişkili olaylarda genç yaşta
Aile veya bireysel öykü	Var	Yok
Altta yatan hastalık	Yok	Var*
Kanama yeri	Eklem ve kas içi	Yumuşak doku, deri ve mukoza
Klinik bulguların ağırlığı	Faktör düzeyi ile ilişkili	Faktör veya inhibitör düzeyi ile ilişkili değil
Faktör VIII düzeyi	Çok düşük	Orta veya hafif düzeyde düşüklük
İnhibisyon kinetiği	Tip 1; tam inhibisyon	Tip 2; doğrusal olmayan inhibisyon nedeniyle artakalan FVIII saptanabilmektedir

*: Otoimmün hastalıklar, habaset, gebelik, ilaç reaksiyonları, deri hastalıkları, vd.

LABORATUVAR

Daha önceden hemostaz sistemi normal bir bireyde ani ortaya çıkan kanaması olan veya kanama olmaksızın PZ normal ve aPTZ'si uzamış bulunan olgularda EHA'nın laboratuvar araştırması yapılmalıdır. aPTZ'nin normalin üst sınırından ≥ 4 saniye veya daha fazla olması aPTZ'de uzama olarak tanımlanır (3). PZ ve TZ'nin normal bulunduğu, tek başına aPTZ uzamasının saptandığı durumlarda, bir sonraki aşamada karışım testi yapmak gerekir. Normal havuzlanmış plazma ile hasta plazması 1:1 oranda karıştırılarak aPTZ değerinde düzelme olup olmadığına bakılır. aPTZ'de %50'den fazla düzelme olmaması inhibitör varlığını düşündürür.

Kanaması olmadan tek başına aPTZ uzaması saptanan olgularda eğer lupus antikoagülanı (LA) varsa, FVIII düzeyinde düşüklük görülebilir ve yanlışlıkla EHA tanısı konabilir. **LA ile ayırıcı tanı bu nedenle dikkatlice yapılmalıdır.** LA ayırıcı tanısı için kaolin pıhtılaşma zamanı ve dilüe (seyreltilmiş) Russel'in yılan zehir testi (DRVVT) yapılması zorunludur. aPTZ'nin normal sınırlarda olduğu durumlarda klinik olarak şüphe duyuluyorsa, mutlaka FVIII düzeyine bakılmalı ve faktör düzeyi düşük ise inhibitör tayini yapılmalıdır. Bu

hasta grubunda kontakt faktör eksikliği (FXII, prekallekrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen) olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır

Bu aşamadan sonra inhibitör titresi için modifiye Bethesda testi yapılmalıdır. Bethesda testi FVIII'e karşı gelişmiş tip I kinetik inhibisyon gösteren alloantikör saptanması için geliştirilmiştir. Oysa EHA'da FVIII'e karşı gelişmiş otoantikörler tip II inhibisyon kinetiği özelliğinde doğrusal olmayan bir inhibisyon yaptıklarından Bethesda yöntemi tam doğru sonuç vermeyebilir. Bu durum gözden kaçırılmamalıdır. Laboratuvar tanısında kullanılacak basamaklı tanı yöntemi Şekil 1, 2 ve 3'de verilmiştir.

Klinik şüphe olduğunda, aPTZ uzaması saptanamasa bile faktör düzeyi ölçülmelidir. FVIII düzeyi klasik hemofilide olduğu gibi çok düşük değildir. Von Willebrand hastalığı dışlandıktan sonra FVIII düşüklüğü EHA'yı işaret eder. LA varlığında faktör düzeyleri yalancı düşük çıkabileceği unutulmamalıdır. Kanaması olmayan ve acil cerrahi girişim gerekmeyen olguların bu durumunun izlenmesi ve gereğinde testlerin 2-3 ay sonra tekrarlanması önerilir.

TEDAVİ

EHA tanısı almış bir hastanın izlem ve tedavisinin bir hematoloji merkezinde yapılması gereklidir. Tedavi 3 ana bölüme ayrılmaktadır.

1. Kanama atağının durdurulması,
2. İnhibitörün yok edilmesi (immunosupresif tedavi)
3. Varsa, altta yatan hastalığın tedavisi

Hastanın travmadan ve yaşamsal tehdit olmadığı sürece girişimsel işlemlerden uzak tutulması gerekir. Kanamayı durdurucu önlemlerle birlikte inhibitör yok etme tedavisine de başlanmalıdır.

Akut Kanama Ataklarının Tedavisi

Tanının ilk haftası içinde görülen erken ölümler sindirim sistemi ve akciğer kanamasına bağlıdır. Geç dönem ölüm nedenleri ise kafaiçi ve periton arkası kanamalara bağlıdır. İnhibitör

yok edilemediğinde, tanıdan sonraki ilk 5 ay içinde ölümcül kanama oranı yüksektir. Kanamaların tanısında klinik değerlendirme ile görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kanamanın şiddetini değerlendirmede hastanın Hb ve Hct değerleri bazen görüntülemeden daha yararlı olabilmektedir.

Akut kanamalı hastanın tedavisine ivedilikle başlanmalıdır. Tedaviye başlarken FVIII düzeyi ve inhibitör titresinin önemi yoktur Birinci basamakta kanamayı durdurmak için inhibitörü by-pass edici ajanlar kullanılmalıdır (Tablo 2). By-pass edici ajanların kullanımı ile ilgili basamaklı kullanım yöntemi Şekil 4’de verilmiştir. İnhibitör titresi 5BÜ’nün altında ve üstünde olmasına göre başlanması gereken ajan farklı olabilmektedir. Düşük titrelerde desmopressin veya yüksek doz FVIII verilebilir. Ancak hastanın klinik tablosunun şiddeti inhibitör titresi ile iyi bir korelasyon göstermediğinden düşük titreli hastaların tedavisinde ajan seçiminde klinik tablo gözden kaçırılmamalıdır.

İnhibitör titresinin 5 BÜ’den büyük olduğu durumlarda, aktive rekombinan FVII (rFVIIa) veya aktive protrombin kompleksi konsantresinin (aPCC) inhibitörü by-pass edici ajan olarak ilk basamakta kullanılması önerilir. Bu ilaçların dozu ve kullanım süreleri inhibitörlü klasik hemofili hastalarından elde edilen verilere göre kararlaştırılmıştır. Kullanım süreleri konusunda bir fikir birliği yoktur. **Kanamanın şiddetine ve yerine göre tedavi süresi 24-72 saat olmalıdır. Ancak tedavi süresi olgudan olguya değişiklik gösterdiğinden kanama duruncaya kadar devam edilmesi önerilir. rFVIIa, 2-3 saatte bir 90 µg/kg, hemostaz sağlanıncaya kadar yapılması önerilir. aPCC’nin ise, her 8-12 saatte bir, 50-100 IU/kg hemostaz sağlanıncaya kadar yapılması önerilir. aPCC’de günlük doz en fazla 200 IU/kg olmalıdır.**

Bu iki ajanın da en önemli yan etkisi tromboembolik olaylardır. Klasik hemofilide trombotik olay sıklığı fazla olmamasına rağmen EHA’da durum daha farklıdır. EHA olguları, gebelik dışında, genellikle ileri yaşta ve sigara içimi, hipertansiyon, tip 2 diyabet, obezite gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin sık görüldüğü, bir hasta grubudur. Klasik hemofilide tromboemboli sıklığı %1’in altında iken, EHA’da bu oranın daha yüksek olabileceği dikkatten kaçmamalıdır.

Her iki ilacın da etkinlik ve güvenliğini değerlendirecek, geçerliliği kanıtlanmış bir laboratuvar izlem yöntemi tanımlanmamıştır. Ancak trombin oluşum testi ve tromboelastografi yöntemleri umut verici olup, geliştirilmeleri gerekmektedir.

Tablo 2: Edinsel hemofili A akut kanama tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikleri

İlaç	Doz	Doz aralığı	Süre-Başarı oranı
rFVIIa	90 µg/kg	2-3 saatte bir, bolus i.v.	Hemostaz sağlanıncaya kadar- %75-100
aPCC	50-100 IU/ml	8-12 saatte bir, bolus i.v.	Hemostaz sağlanıncaya kadar- %85-100
FVIII konsantresi	20-50 IU/kg	6-8 saatte bir, bolus i.v.	Baypas yapıcı ilaçlara ulaşılamıyorsa veya hastanın inhibitör titresi düşükse denenebilir.
Desmopressin*	0,3 µg/kg	Tek-2 doz, i.v.	Düşük inhibitör titresi varlığında, hafif-ciddi olmayan kanamalarda

- *Desmopressin edinsel hemofilide ruhsatlı olmadığından endikasyon dışı olarak kullanılabilir.

Tedavinin etkinliği hematoma oluşturduğu ağrı, hematoma boyutlarının görüntülenmesi, Hb/Hct düzeyleri ile değerlendirilir. Kanamanın ve transfüzyon ihtiyacının devam etmesi, transfüzyona rağmen Hb değerlerinin değişmemesi veya azalması, hematoma boyutlarının artması, tedaviye rağmen hematoma ağrısının azalmaması ve 48 saatlik tedaviye rağmen bulguların değişmemesi tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır. **Tedavi başarısızlığında by-pass edici ajanın değiştirilmesi önerilir.** Her iki by-pass edici ajanın birlikte/ardışık kullanımı tromboemboli komplikasyonu nedeniyle önerilmez. Antifibrinolitik ilaçların by-pass eden ajanlarla birlikte kullanımı tartışmalıdır. Traneksamik asit ile aPCC birlikte kullanımı önerilmez. rFVIIa ile traneksamik asit birlikteliği mukoza kanamalarında kullanılmaktadır. Ancak tromboembolik olaylar nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

İnhibitör Yok Etme Tedavileri (İmmunosupresif tedavi)

İmmunosupresif tedavinin temel amacı inhibitörün yok edilmesi ve kanama tekrarının engellenmesidir. Çocuklarda, doğum sonrası dönemde ve ilaçla ilişkili olgularda spontan remisyon görülebilmektedir (%3). Ancak hangi olgularda inhibitörün kendiliğinden kaybolabileceğini önceden kestirmek mümkün olmadığından bu olgular da yüksek kanama riski altındadırlar. **İmmunosupresif tedavi tanı konulur konmaz acilen başlanmalıdır.**

Kullanılan ilaçların etkinlik ve güvenliği ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. **En sık uygulanan ilk basamak tedavi ilacı prednizolondur. Tek başına, 1**

mg/kg/gün prednizolon önerilir. Bazı olgularda prednizolonun siklofosfamidle birlikte kullanımı da önerilmektedir. Geriye dönük çalışmalardan elde edilen verilere bakıldığında prednizolonun siklofosfamid ile birlikte kullanımının, tek başına prednizolona üstünlüğü gösterilememiştir. **Bu durumda yan etkiler göz önüne alınarak önce tek başına prednizolon kullanımı, 3 hafta sonra yanıt alınmaz ise, birlikte kullanım gündeme gelmelidir (Tablo 3). Prednizolonun 3 hafta kullanımı sonrası değerlendirme yapılmalıdır. Yanıt varsa 4-6 hafta kullanılmalıdır. Siklofosfamid eklenecekse, ağızdan 1-2 mg/kg dozda verilmelidir. Siklofosfamid yaklaşık 6 hafta kullanılmalıdır.**

Yanıt ölçütleri olarak klinik değerlendirme, FVIII düzeyinde artma ve inhibitör düzeyinde azalma kabul edilmektedir. Üç hafta sonra bildirilen ölçütlerde beklenen yanıt olmaz ise ikinci basamak tedaviye geçilmelidir. Kortikosteroidle remisyona girme süresi yaklaşık 5 haftadır. İzlem haftalık yapılmalı, izlem sırasında aPTZ, FVIII aktivitesi ve inhibitör düzeyi saptanmalıdır. Yanıt alınan olgularda izlem 15 günde bir yapılmalıdır.

İmmunoadsorpsiyon ve plazmaferez yöntemi ile inhibitör uzaklaştırma işlemi yaşamı tehlikeye sokan durumlarda denenebilir. İnhibitörü uzaklaştırma amacıyla yüksek doz immunoglobulin (IvIg) tedavisi önerilmez.

Kanaması olmayan ancak başka nedenle aPTZ uzaması saptanmış olgularda edinsel hemofili tanısı konmuşsa morbid ve mortal olabilen kanama atakları görülebileceğinden hemen immunsupresif tedaviye başlanmalıdır.

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi edinsel hemofilide de kortikosteroid ve immunsupresif ajanlarla yanıt alınamayan hastalarda anti-CD20 monoklonal kimerik antikoru olan rituksimabın kullanılması önerilir. Ancak bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar olmadığından veriler olgu serilerinden elde edilmiştir. Haftada bir toplam dört kez 375 mg/m² dozunda kullanılır. Steroid ve/veya siklofosfamid ile birlikte kullanıldığında başarı şansı yükselmektedir.

Tablo 3: Edinsel hemofili A’da inhibitörü yok etme yöntemleri

Tedavi Basamağı	Seçenek	Doz-Veriliş Yolu	Değerlendirme	Süre	Yanıt Oram (%)
Birinci basamak	Prednizolon	1 mg/kg, oral	3 hafta sonra,	3 hafta sonra yanıt varsa 4-6 hafta; yanıt yoksa ikinci basamağa geç	58.2-76
İkinci Basamak	Prednizolon+ Siklofosfamid	1 mg/kg, oral; 1,5-2 mg/kg oral		Yaklaşık 6 hafta	69.2-75
	Siklofosfamid intravenöz kullanılacaksa	10 mg/kg 1-2. gün, sonra 1,5-2 mg/kg oral yolla 8 gün			
Üçüncü Basamak	Ritüksimab*	375 mg/m ²		Haftada bir 4 kez	80.9

- Ritüksimab edinsel hemofilide ruhsatlı olmadığından endikasyon dışı olarak kullanılabilir.

İmmünespresif tedavi sonrası inhibitörün tam olarak yok edilmesi inhibitör titresinin <0.6 ve FVIII aktivitesinin %50’den yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. Tam yanıt alınan hastalarda nüksü saptayabilmek için izlem parametreleri ve kontrol aralıkları Tablo 4’de verilmiştir. İmmünespresif tedavi kesildikten sonra nüks oranı %20 dolaylarında olup, yaklaşık 7-9 ayda (1 hafta-14 ay) görülmektedir.

Tablo 4: Remisyonunda olan edinsel hemofili A olgusunda immünespresif tedavi kesilmesi sonrası izlem

Remisyon sonrası	aPTZ	FVIII Aktivitesi (%)
<6 ay	Aylık	Aylık
6-12 ay	Her 2-3 ay	Her 2-3 ay
>12 ay	Her 6 ay	Her 6 ay

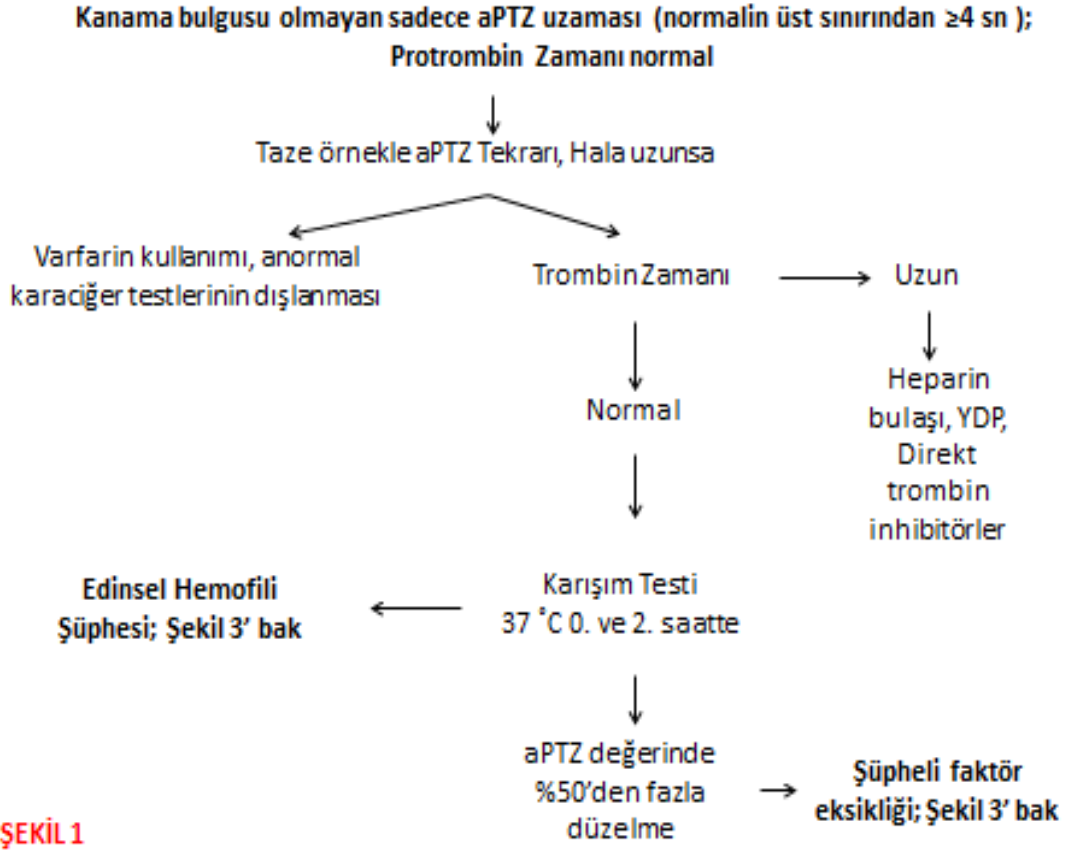
SONUÇ

Edinsel hemofili nadir görülen ancak morbidite ve mortalitesi yüksek bir tablodur. EHA'da en önemli sorun tanının geç konulması ve hastaların genellikle hematoloji dışı kliniklere yatırılmış olmasıdır. İlgili hekimlerin bilgi ve farkındalık düzeyinin artırılması ve hastaların ivedilikle hematoloji bölümlerine danışılması gerekmektedir. Bu kılavuzun temel amacı bu konuda farkındalığın artırılması, ilgili hekimlerin ellerinde kolay uygulanabilir güncel bir belgenin bulunması ve uygulamaların belli bir standart içinde yapılmasının sağlanmasıdır.

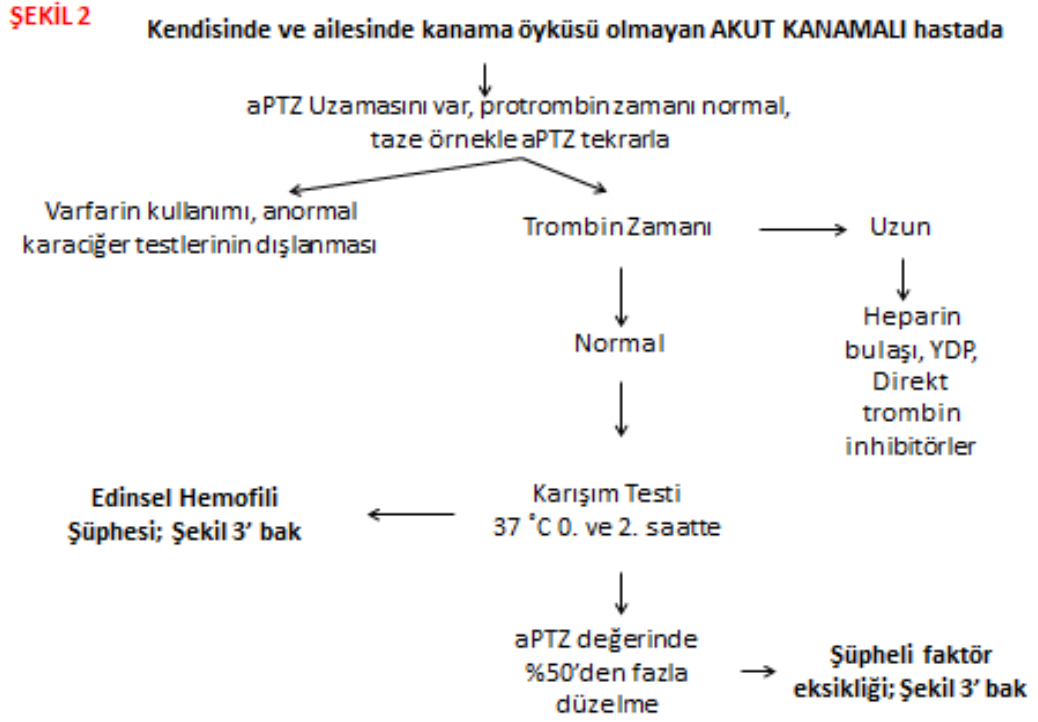
YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. 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.
2. Collins PW, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano MEM, Shima M, St-Louis J, Lévesque H. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Research Notes* 2010, **3**:161doi:10.1186/1756-0500-3-161
3. Sood SL, Kessler CM. Acquired inhibitors to factor VIII. In: Textbook of Hemophilia, Eds. Lee C, Berntop E, Hoots K. 2. Edition, 2010, Wiley-Blackwell Publication, Oxford UK, pp. 81-87
4. Kasper CK. Laboratory tests for factor VIII inhibitors, their variation, significance and interpretation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2 (suppl 1):7-10
5. Greaves M, Cohen H, MacHin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2000;109(4):704-15.
6. Decision, Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009 Apr;94(4):566-75.
7. Giangrande P. Acquired hemophilia. *Treatment of Hemophilia WFH* 2005 Dec;38:1-8
8. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol*. 2010;148(2):183-94
9. Acquired haemophilia. *Nordic Guidelines for diagnosis and treatment version: 2009-06-23-valid 2012-12-31*
10. Shetty S, Bhave M, Ghosh K. Acquired hemophilia A: Diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2010 Nov 27. [Epub ahead of print]
11. Baudo F, Caimi T, de Cataldo F. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(102):102-6.
12. Holme PA, Tjonnfjord GE. Management of acquired hemophilia: A literature review. *JCD* 2009; www.slm-hematology.com
13. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Oct;55(4):606-11.

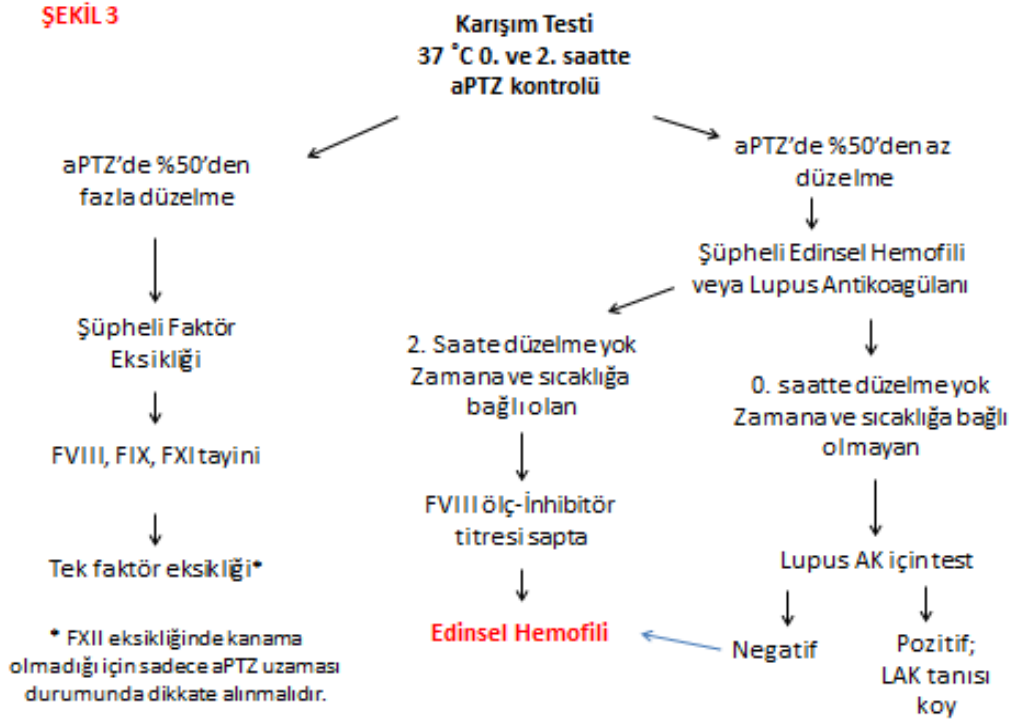
Şekil 1: Kanama bulgusu olmayan sadece aPTZ uzaması saptanan olgularda kullanılabilir basamaklı tanı yöntemi



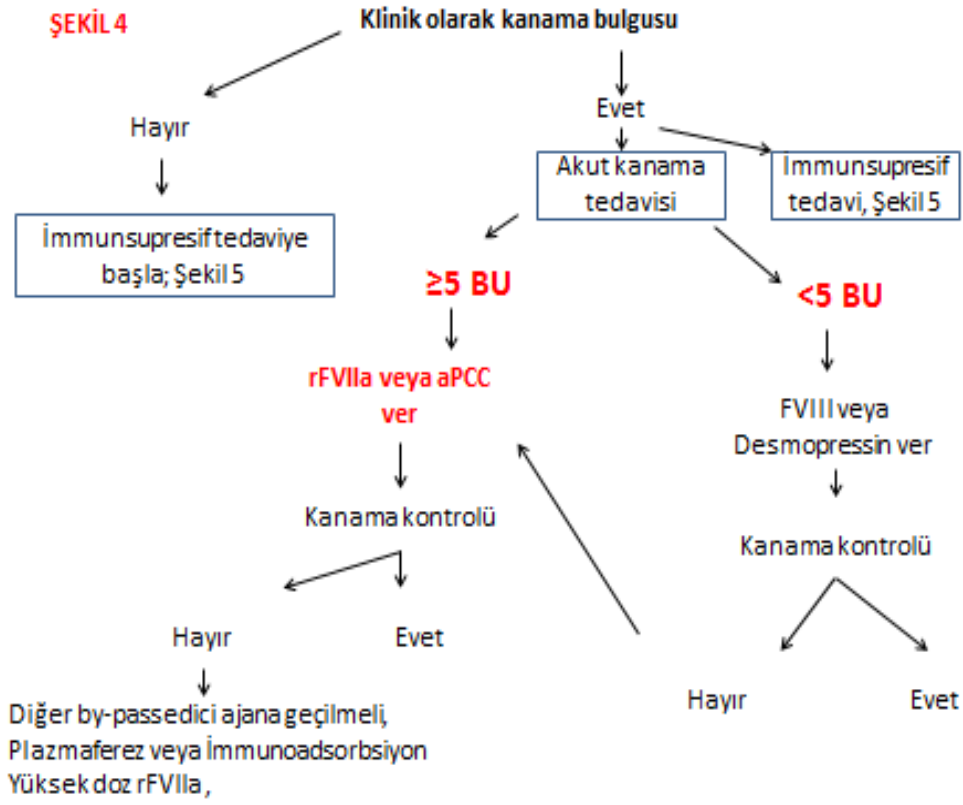
Şekil 2: Kanama bulgusu olan hastada kullanılabilir basamaklı tanı yöntemi



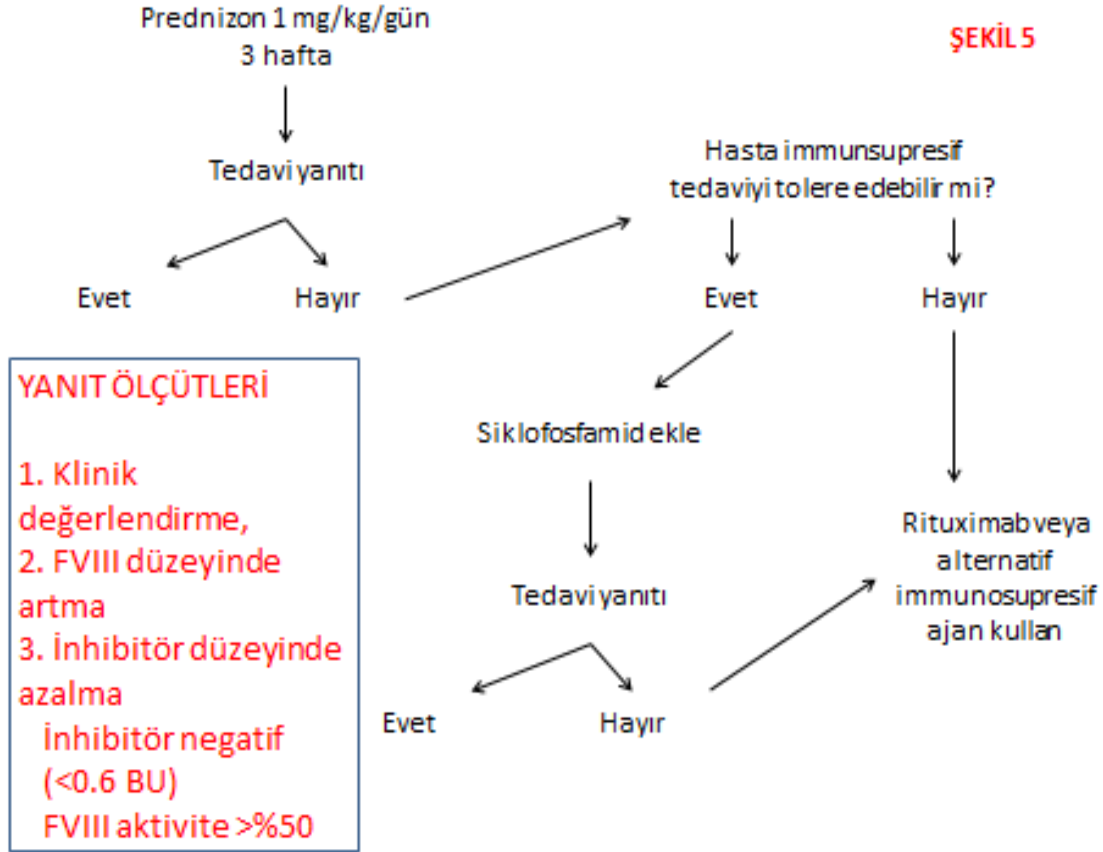
Şekil 3: Edinsel Hemofili A'da karışım testi sonrası kullanılabilir basamaklı tanı yöntemi



Şekil 4: Kanaması olan bir Edinsel Hemofili A olgusunda basamaklı tedavi yöntemi



Şekil 5: EHA'da inhibitörün yok edilmesi için basamaklı tedavi yöntemi



KISALTMALAR

EHA: Edinsel Hemofili A
RA: Romatoid Artrit
SLE: Sistemik Lupus Eritematozis
KLL: Kronik Lenfositik Lösemi
HDL: Hodgkin Dışı Lenfoma
MM: Multipl Miyelom
MDS: Miyelodisplastik Sendrom
KOAHA: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
FVIII: Faktör VIII
PZ: Protrombin zamanı
aPTZ: Aktive parsiyel trombin zamanı
TZ: Trombin zamanı
DRVVT: Dilüe Russel Viper Venom
Hb: Hemoglobin
Hct: Hematokrit
YDP: Yaygın damar içi pıhtılaşması