

Stečeni inhibitori faktora V kod bolesnika sa politraumom

Ljiljana Tukić*, Dragana Stamatović*, Olivera Tarabar*, Marija Elez*,
Miodrag Zorić†, Slavka Mandić-Radić‡

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za hematologiju, †Klinika za ortopediju i
traumatologiju, ‡Institut za medicinsku biohemiju, Beograd

Uvod. Inhibitori faktora V (FV) predstavljaju redak klinički entitet, opisan prvi put pre pedesetak godina, uglavnom nepoznatog uzroka. Pojavi inhibitora FV obično prethode hirurške intervencije, infekcije, primena antibiotika ili transfuzija krvi. Kliničke manifestacije prisustva inhibitora FV variraju od blagih do teških, a nekada i fatalnih krvarenja. **Prikaz slučaja.** Kod prethodno zdravog 51-godišnjeg bolesnika sa teškim multiplim povredama (nastalim u saobraćajnoj nesreći) tokom ortopedskog lečenja razvio se hemoragijski sindrom sa hemoptizijama, epistaksom i hematomom u predelu desne natkolenice, produženim protrombinskim vremenom i aktivisanim parcijalnim tromboplastinskim vremenom. Primenom K vitamina, zamrznute sveže plazme i krioprecipitata zaustavljeno je krvarenje, ali uz održavanje patoloških vrednosti testova koagulacije. Korekcija vrednosti aktivisanog parcijalnog tromboplastinskog vremena i protrombinskog vremena sa plazmom zdrave osobe ukazala je na sniženu aktivnost FV (1%) usled prisustva inhibitora (titar 17,5 IJ). Patološke vrednosti testova hemostaze su se održavale još 3 nedelje, bez novih epizoda krvarenja. U četvrtoj nedelji od pojave inhibitora dolazi do spontane normalizacije vrednosti protrombinskog vremena i aktivisanog parcijalnog tromboplastinskog vremena, kao i aktivnosti FV. **Zaključak.** Kod našeg bolesnika 5 nedelja nakon politraume razvio se umereno težak oblik hemoragijskog sindroma usled pojave inhibitora FV. Krvarenje je uspešno lečeno primenom nadoknadne terapije. Uzrok pojave inhibitora nije u potpunosti razjašnjen (tokom ortopedskih intervencija nije upotrebljavan „fibrinski lepak“). Inhibitori FV su spontano iščezli u četvrtoj nedelji. Njihov brzi i spontani nestanak, kod prikazanog bolesnika, potvrdio je zapažanja nekih autora da inhibitori FV brže nestaju ako su se pojavili posle hirurške intervencije.

K l j u č n e r e č i : krv, poremećaji koagulacije; krv, faktori koagulacije; hematološki testovi; povrede, multiple.

Uvod

Pojava inhibitora različitih činilaca koagulacije je izuzetno redak poremećaj hemostaze, težak za dijagnostiku i lečenje. Stečeni inhibitori koagulacije su antitela koja inhibišu funkcije specifičnih faktora koagulacije. Javljaju se kao alo- ili autoantitela. Aloantitela se uglavnom javljaju kao posledica primene nadoknadne terapije kod bolesnika sa kongenitalnim nedostatkom faktora koagulacije (1) i najčešće su usmerena prema faktoru VIII. Autoantitela protiv činilaca koagulacije se pojavljuju kod bolesnika sa prethodno normalnom hemostazom i mogu biti usmerena prema različitim faktorima zgrušavanja krvi. Opisani su inhibitori faktora VIII, von Willebrandovog faktora, faktora V, IX, II,

VII i X (2). Inhibitori faktora V (FV) vezivanjem za FV olakšavaju njegovu degradaciju i/ili onemogućavaju učešće u koagulaciji krvi *in vivo* i/ili *in vitro* (3). U kliničkoj praksi se pojava stečenih inhibitora FV retko opisuje, a uzrok pojave je najčešće nepoznat. Poslednjih godina je zapažena njihova veća učestalost kod bolesnika koji su bili izloženi hirurškim intervencijama, infekcijama, primeni antibiotika (naročito aminoglikozida), transfuzijama krvi. Opisana je pojava anti-FV antitela i kod autoimunskih bolesti, maligniteta i trudnoće. Međutim, kod većine bolesnika (oko 70%) pojavi specifičnih inhibitora FV prethodila je hirurška intervencija tokom koje su bili primenjeni preparati govedeg trombina, odnosno „fibrinskog lepka“ (3, 4). Kliničke manifestacije prisustva inhibitora FV variraju od blagih, asimp-

tomatskih do umerenih ili fatalnih krvarenja (4). U ovom radu je opisan bolesnik kod koga su se inhibitori FV pojavili u toku ortopedskog lečenja.

Prikaz bolesnika

Bolesnik, u dobi od 51 godine, povređen u saobraćajnom udesu decembra 2001. primljen je u Odeljenje hirurške intenzivne nege Klinike za ortopediju i traumatologiju VMA. Prema podacima iz lične i porodične anamneze kod bolesnika ranije nije postojala sklonost prema hemoragijskom sindromu. Pri prijemu je supfebrilan (37,3 °C), nepokretan, sa hematomima na licu, trupu i obe nadlaktice, uz bolnu osetljivost oba ramena, nadlaktice grudnog koša i karličnih kostiju na palpaciju. Vrednosti standardnih laboratorijskih analiza pri prijemu nisu pokazivale značajnija odstupanja od referentnih vrednosti, uključujući i vrednosti testova hemostaze: aktivisanog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) 30 s (28–42 s) i protrombinskog vremena (PV) 12 s (10–14 s). Kliničkim i radiološkim pregledima je utvrđeno prisustvo politraume sa povredama glave, lica, levog hemitoraksa i pluća, iščašenjem levog humeroskapularnog zgloba, frakturama obe nadlaktice, levog acetabuluma, ishijadične, sakralne i pubične kosti. Kod bolesnika je odmah učinjena manuelna repozicija levog ramena, a potom je lečenje nastavljeno primenom intenzivne konzervativne terapije: rastvorima kristaloida, antibioticima (gentamicin i ceftriakson), analgeticima (diklofenak i petidin), humanim albuminima i preventivnim antitrombotičkim dozama heparina male molekulske mase (enoksaparin). Pošto je stanje bolesnika bilo stabilno, narednog dana je u opštoj anesteziji postavljena transosalna suprakondilusna trakcija na desnoj natkoljenici i učinjena je manuelna repozicija Benetovog preloma desne šake (pod kontrolom rendgena). Postoperativno bolesnik je primio 1 jedinicu krvi i 10 kesa krioprecipitata. Dva dana kasnije, zbog povraćanja i „usporene peristaltike“, plasirana mu je nazogastrička sonda, creva su „stimulisana“ prostigminom i započeta je parenteralna primena metronidazola. Po normalizaciji rada creva (sledeći dan), nazogastrička sonda je izvađena. Zbog održavanja febrilnosti (povremeno i do 38,5 °C) kod bolesnika su promenjeni antibiotici (uvedeni su imipenem/cilastatin i teikoplanin u standardnim dozama), uključeni su antimikotici (flukonazol) uz svakodnevnu primenu zamrznute sveže plazme (ZSP), oko 500 ml u jednoj dozi.

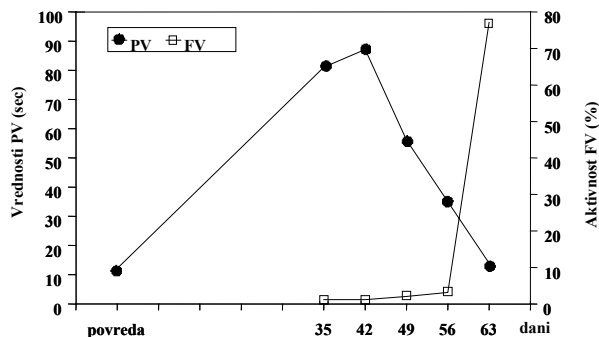
Bolesnik je do premeštaja iz Odeljenja intenzivne nege (4. 1. 2002) primio još 3 jedinice krvi, a na ortopedskom odeljenju nastavljeno je sa primenom prethodno navedene antibiotske, antimikotičke i analgetske terapije uz heparin male molekulske mase (HMMM). Zbog febrilnosti (do 38 °C), koja se održavala i tokom prve nedelje boravka u popodnevним satima u Odeljenju ortopedije (hemokulture sterilne, u brisevima izolovana saprofitna flora), bolesniku je promenjena terapija (uvedeni su ciprofloksacin, trimetoprim/sulfametoksazol i ketokonazol). Pošto su se povišene temperature održavale, a infekcija kao mogući uzrok febril-

nosti nije dokazana, antimikrobna terapija je isključena i nastavljeno je sa primenom HMMM, diklofenaka, ranitidina i fizikalno-rehabilitacijskim tretmanom. Bolesnik je 16. i 17. 1. 2002. primio imunoglobuline (Gamma Venin ukupno 15 g) intravenski. Sledeće dve nedelje je bio afebrilan, a intenzivno fizikalno lečenje je dobro podnosio. Bolesnik ponovo postaje febrilan 29. 1. 2002. (38,2 °C), a febrilnost se javlja i narednog dana uz iskašljavanje krvavog ispljuvka, epistaksu i pojavu bolnog otoka (hematom) u predelu desne natkoljenice. U tada učinjenim testovima hemostaze nađene su izrazito patološke, vrednosti PV 81 s i aPTV > 200 s, uz normalan D-dimer 310 µg/l (< 320). Odmah je isključen HMMM i primenjeni: K-vitamin (10 mg *iv*), ZSP (10–12 ml/kg dnevno podeljeno u 4 doze) i krioprecipitat (16 kesa dnevno podeljeno u 2 doze). Tokom ovog perioda bolesnik je bio visoko febrilan (38,6 °C), zbog čega su ponovo uključeni antibiotici (vankomicin i amikacin) uz dalju primenu nadoknadne terapije derivatima krvi. Krvarenje prestaje, ali se održavaju febrilnost i patološke vrednosti testova hemostaze (hemokulture sve vreme sterilne), uz dobro opšte stanje bolesnika. Pošto su vrednosti testova koagulacije bile izrazito patološke (PV 84 s, aPTV 150 s, trombinsko vreme 13,6 s, FII 70%, FV 1%, FVII 38%, FVIII 7%, FIX 7%, D-dimer 310 µg/l), posumnjalo se na postojanje inhibitora faktora koagulacije. U testovima „korekcije“, u kojima je bolesnikova plazma mešana sa plazmom zdrave osobe (u odnosu 1 : 1), postignuta je korekcija vrednosti aPTV sa 126 s na 80 s, odnosno PV sa 86 s na 56 s. Rezultati testova korekcije hemostaze su ukazivali na prisustvo antitela-inhibitora FV. Specifičnim testovima je u plazmi bolesnika potvrđeno prisustvo inhibitora FV. Naime, antitela na FV su otkrivena u titru 17,5 IJ inicijalno (pet dana kasnije ponovljeni test je pokazao opadajući titar inhibitora – 10 IJ). Antitela na FVIII i FIX nisu otkrivena.

Na osnovu patološkog produženja PV i aPTV, korekcije PV i aPTV sa normalnom plazmom, teškog deficita FV i izolovanih antitela FV, kod bolesnika je dijagnostikovano postojanje stečenih inhibitora na FV. Bolesnik je lečen primenom ZSP i krioprecipitata (samo prvi dan je primio 10mg K vitamina *iv*) u optimalnoj dozi. Primenjenom supstitucijskom terapijom nisu korigovane patološke vrednosti testova koagulacije, ali je zaustavljeno krvarenje. Treći dan od pojave hemoragijskog sindroma bolesnik je primio dve jedinice krvi u cilju korekcije anemije. Pošto nije bilo novih epizoda krvarenja, niti dokazane infekcije, isključena je supstitucijska (nakon 6 dana) i antibiotska terapija (nakon 10 dana). Bolesnik je u daljem toku bolesti pažljivo praćen, a u lečenju je primenjivana samo fizikalna terapija. Krajem treće nedelje od pojave inhibitora dolazi do spontanog i postupnog sniženja aPTV i PV, uz porast aktivnosti FV. Normalne vrednosti testova hemostaze i nivoa FV zabeležene su krajem četvrte nedelje (slika 1).

Dodatna ispitivanja, koja su kod bolesnika urađena sa ciljem da se razjasni etiologija pojave inhibitora FV, nisu potvrdila prisustvo infekcije, sistemskih bolesti vezivnog tkiva, ni malignih oboljenja. Tokom ortopedskih interven-

cija kod bolesnika nije lokalno primenjivan „fibrinski lepak“, ali su tokom intenzivnog konzervativnog lečenja primenjivani različiti antibiotici (uključujući aminoglikozide: gentamicin i amikacin), derivati krvi (eritrociti, ZSP, krioprecipitat i intravenski imunoglobulini) i HMMM.



Sl. 1 – Prikaz kretanja vrednosti PV i aktivnosti FV kod bolesnika sa inhibitorima FV.

Diskusija

Stecheni inhibitori FV su veoma retko oboljenje. Prema Streiffu i Nessu (3) u svetskoj medicinskoj literaturi je od 1955. do 2001. objavljeno ukupno 126 slučajeva sa stečenim inhibitorima FV. Lu i sar. (5) procenjuju da je u periodu 2001–2004. publikovano još oko 10 novih slučajeva. Inhibitori FV mogu da se jave kao: 1) autoantitela kod prethodno zdravih osoba ili kod bolesnika koji su prethodno primali antibiotike, transfuzije krvi ili su hirurški lečeni, odnosno kao 2) aloantitela kod bolesnika kod kojih je primenjena plazma u cilju lečenja kongenitalnog deficita FV (6) ili zbog ukrštene reakcije antitela na govedi trombin sa FV, koja se obično javlja nakon lokalne primene „fibrinskog lepka“ (6–8). Bolesnici sa inhibitorima FV, prikazani u stručnoj literaturi poslednjih desetak godina, uglavnom su bili izloženi primeni preparata govedeg trombina. Naime, govedi trombin je sastavni deo „fibrinskog lepka“, koji je kao lokalni hemostatik u širokoj upotrebi u kardiovaskularnoj hirurgiji i neurohirurgiji (3, 9, 10). Međutim, inhibitori FV su opisani i kod bolesnika sa autoimunskim bolestima, malignitetom, ili kod onih koji su primali antibiotike (3, 10, 11).

Kod bolesnika sa stečenim inhibitorima FV klinički simptomi nastaju kao posledica smanjenja/nedostatka aktivnosti FV. Klinička slika varira od asimptomatskih patoloških vrednosti testova koagulacije, do vrlo teških, po život opasnih krvarenja, uključujući i krvarenja iz hirurških rana, gastrointestinalnog trakta, ili krvarenja u meka tkiva, ali ne i u zglobove (4). Neki autori su pokazali da nema značajne

razlike u aktivnosti FV kod simptomatskih i asimptomatskih oblika bolesti (4). Kod izvesnog broja bolesnika je čak nađen povećan rizik od tromboza, pri čemu u tome nije jasna uloga inhibitora (12, 13). Iako je kod našeg bolesnika aktivnost FV bila vrlo niska (1%), hemoragijski sindrom nije bio težak, krvarenje se nije ponavljalo tokom tri nedelje, koliko se održavala niska aktivnost FV. Većina bolesnika sa antitelima nastalim zbog primene govedeg trombina ima samo patološke vrednosti testova hemostaze bez sklonosti krvarenju (14). Kliničke varijacije mogu delimično biti posledica „nepristupačnosti“ trombocitnog FV za inhibitor (oko 20% cirkulišućeg FV se nalazi u α -granulama trombocita), iako su Aisner i sar. (15) skoro pokazali da su anti-FV IgG antitela prisutna i u plazmi i u trombocitima bolesnika sa inhibitorima.

Dijagnoza inhibitora FV se postavlja na osnovu laboratorijskih testova koji tipično pokazuju produženo PV i aPTV. Snižena aktivnost FV i ispitivanja „mešanjem“ sa normalnom plazmom ukazuju na prisustvo inhibitora FV. Za otkrivanje, odnosno za određivanje titra inhibitora FV koristi se modifikovani Bethesda metod (4). Inhibitori FV mogu da nestanu za manje od mesec dana ili da se održavaju nekoliko godina. Na težinu kliničkih manifestacija ne utiču PV, aPTV, aktivnost FV, titar inhibitora ili dužina njihovog prisustva/održavanja. Terapijski pristup bolesniku sa stečenim inhibitorima FV uslovljen je težinom kliničkih simptoma. Bolesnici kod kojih se ispoljio hemoragijski sindrom moraju odmah da se leče. Početna terapija podrazumeva primenu ZSP, transfuzije trombocita, aktivisanih koncentrata protrombinskog kompleksa, a u nekim slučajevima može da se primenjuje i aktivisani rekombinantni FVII (4). Plazmaferezom i imunoapsorpcijom mogu uspešno da se odstrane inhibitori (16). Primena visokih doza imunoglobulina *iv* obično brzo dovodi do porasta aktivnosti FV (17), a imunosupresivna terapija sa kortikosteroidima i citotoksičnim lekovima (ciklofosfamid, azatioprim i sl.) dovodi do smanjenja stvaranja autoantitela (3, 6). Ukoliko je ustanovljen težak oblik hemoragijskog sindroma, neophodan je multimodalni pristup lečenju bolesnika sa inhibitorima (4). Kod našeg bolesnika je primenom nadoknadne terapije derivatima krvi (ZSP, krioprecipitat) i K vitamina zaustavljen hemoragijski sindrom, mada su se patološke vrednosti testova hemostaze održavale tokom tri nedelje. Stečeni inhibitori FV imaju tendenciju da nestanu spontano unutar 1 do 40 nedelja (medijana 11 nedelja). Primećeno je da inhibitori FV nestaju brže ako je hirurška intervencija prethodila njihovoj pojavi (4, 14, 16). Kod našeg bolesnika je došlo do spontanog iščezavanja inhibitora i uspostavljanja normalne aktivnosti FV u četvrtoj nedelji od njihove pojave.

L I T E R A T U R A

- Briet E, Rosendaal FR, Kreuz W, Rasi V, Peerlinck K, Vermeylen J, et al. High titer inhibitors in severe haemophilia A. A meta-analysis based on eight long-term follow-up studies concerning inhibitors associated with crude or intermediate purity factor VIII products. *Thromb Haemost* 1994; 72(1): 162–4.

2. *Feinstein DI*. Immune coagulation disorders. Basic principles and clinical practice. In: *Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes A, George JN*, editors. Hemostasis and thrombosis. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. p. 881–905.
3. *Streiff MB, Ness PM*. Acquired FV inhibitors: a needless iatrogenic complication of bovine thrombin exposure. *Transfusion* 2002; 42(1): 18–26.
4. *Pabinger I*. Acquired inhibitors of coagulation factors. *Hematol* 2002; 3(Suppl 2): 81–5.
5. *Lu L, Liu Y, Wei J, Zhang L, Zhang L, Yang R*. Acquired inhibitor of factor V: first report in China and literature review. *Haemophilia* 2004; 10(5): 661–4.
6. *Ortel TL*. Clinical and laboratory manifestations of anti-factor V antibodies. *J Lab Clin Med* 1999; 133(4): 326–34.
7. *Dorion RP, Hamati HF, Landis B, Frey C, Heydt D, Carey D*. Risk and clinical significance of developing antibodies induced by topical thrombin preparations. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122(10): 887–94.
8. *Kajitani M, Ozdemir A, Aguinaga M, Jazieh AR, Flick JT, Antakli T*. Severe hemorrhagic complication due to acquired factor V inhibitor after single exposure to bovine thrombin product. *J Card Surg* 2000; 15(6): 378–82.
9. *Neschis DG, Heyman MR, Cheanvechai V, Benjamin ME, Flinn WR*. Coagulopathy as a result of factor V inhibitor after exposure to bovine topical thrombin. *J Vasc Surg* 2002; 35(2): 400–2.
10. *Takahashi H, Fuse I, Abe T, Yoshino N, Aizawa Y*. Acquired factor V inhibitor complicated by Hashimoto's thyroiditis, primary biliary cirrhosis and membranous nephropathy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14(1): 87–93.
11. *Bayani N, Rugina M, Haddad-Vergnes L, Lelong F*. High-titer acquired factor V inhibitor responsive to corticosteroids and cyclophosphamide in a patient with two malignant tumors. *Am J Hematol* 2002; 71(1): 33–6.
12. *George S, Nagabhushana MS, Cyran EM*. Coagulopathy due to an acquired factor V inhibitor and subsequently thrombosis. *Am J Hematol* 1995; 49(1): 98–100.
13. *Kamphuisen PW, Haan J, Rosekrans PC, Van Der Meer FJ*. Deep-vein thrombosis and coumarin skin necrosis associated with a factor V inhibitor with lupus-like features. *Am J Hematol* 1998; 57(2): 176–8.
14. *Knobl P, Lechner K*. Acquired factor V inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11(2): 305–18.
15. *Ajzner E, Balogh I, Haramura G, Boda Z, Kalmar K, Pfliegler G*, et al. Anti-factor V auto-antibody in the plasma and platelets of a patient with repeated gastrointestinal bleeding. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 943–9.
16. *Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, Quehenberger P, Pabinger I, Derfler K*, et al. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoadsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001; 112(1): 91–7.
17. *de Raucourt E, Barbier C, Sinda P, Dib M, Peltier JY, Ternisien C*. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in two patients with acquired factor V inhibitors. *Am J Hematol* 2003; 74(3): 187–90.

Rad je primljen 20. I 2005. god.

Abstract

Tukić Lj, Stamatović D, Tarabar O, Elez M, Zorić M, Mandić-Radić S. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(7-8): 587–590.

ACQUIRED FACTOR V INHIBITORS IN A POLYTRAUMATIZED PATIENT

Background. Factor V (FV) inhibitors are a rare disorder reported for the first time about fifty years ago, mostly with the unknown cause. The appearance of FV inhibitors is usually preceded by surgery, infections, administration of antibiotics or transfusions. Clinical manifestations of the presence of FV inhibitors vary from mild to severe and in some instances fatal hemorrhage. **Case report.** A healthy 51-year-old man with severe multiple injuries (traffic accident), and hemorrhage, which occurred during the orthopedic treatment, was admitted with hemoptysis, epistaxis and hematoma of the right upper leg, and with prolonged prothrombin time (PT), and activated partial thromboplastin time (aPTT). Treatment with vitamin K, fresh-frozen plasma and cryoprecipitate stopped the hemorrhage, but the results of coagulation tests were not normalized. The correction of aPTT and PT with normal plasma showed the decreased activity of FV (1%) due to the presence of inhibitors (titer 17.5 IU). The abnormal results of coagulation tests remained for three weeks, but without clinically manifested hemorrhagic syndrome. At the fourth week after the appearance of FV inhibitors PT, aPTT and the activity of FV became normal and antibodies disappeared spontaneously. **Conclusion.** Our patient with polytrauma developed a mild hemorrhagic syndrome due to the presence of FV inhibitors five weeks after the accident. Hemorrhage was treated with substitution therapy. The cause of the development of FV inhibitors was unclear ("fibrin glue" was not used during the orthopedic treatment). Factor V inhibitors disappeared spontaneously within four weeks. The fast spontaneous disappearance of FV inhibitors in our patient, confirmed the observations of some authors that they disappeared faster in those patients who were surgically treated prior to their appearance.

Key words: blood coagulation disorders; blood coagulation factors; hematologic tests; multiple trauma.