

KRVARENJE IZAZVANO UBODOM PČELE KOD PACIJENTA SA HEMOFILIJOM A – PRIKAZ SLUČAJA

Sanja Aleksić¹, Katarina G. Marković²

¹Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika za hematologiju, Kragujevac

²Univerzitet u Kragujevcu, Institut za informacione tehnologije, Kragujevac

BEE STING-INDUCED HEMORRHAGE IN A PATIENT WITH HEMOPHILIA A - A CASE REPORT

Sanja Aleksić¹, Katarina G. Marković²

¹University Clinical Center Kragujevac, Clinic for Hematology, Kragujevac, Serbia

²University of Kragujevac, Institute for Information Technologies, Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Hemofilija A je retka nasledna bolest koju karakteriše povećana sklonost ka krvarenju, najčešće u velike zglobove, a ređe u meka tkiva i organe, a posledica je nedostatka VIII faktora koagulacije. Krvarenje može nastati spontano ili kao posledica traume. U našem slučaju prikazujemo krvarenje koje se razvilo nakon uboda pčele kod muškarca od 30 godina koji boluje od ove bolesti. Pacijent se nalazi na režimu profilaktičke primene monoklonskog anti-TFPI antitela, kao i nadoknadom faktora VIII u slučaju probojnog krvarenja. Ovom prilikom pacijent se javio zbog otoka u predelu šake, a nakon uboda pčele, bez drugih pratećih simptoma. U ambulanti Urgentnog centra lečen je kao da ima alergijsku reakciju i nakon primenjene terapije otpušten je kući. Ubrzo nakon toga pojavili su se znaci krvarenja u mekom tkivu na mestu uboda. Pacijent se istog dana javio hematologu, i u toku tog i narednog dana primenjena je terapija supstitucije faktorom VIII, uz praćenje lokalnog statusa, nakon čega je postignut potpuni oporavak. Ovaj slučaj naglašava potrebu da se kod ove populacije pacijenata obrati pažnja čak i na manje traume, važnost edukacije pacijenata i multidisciplinarnog pristupa lečenju ovog retkog, ali složenog poremećaja koagulacije, koji uprkos primeni savremene terapije i dalje predstavlja značajan klinički izazov.

Ključne reči: hemofilija A; preosetljivost na otrov; krvarenje.

UVOD

Hemofilija A je urođena koagulopatija koja se nasleđuje recesivno i povezano sa X hromozomom, a uzrokovana je deficitom VIII faktora koagulacije. Kod teškog oblika hemofilije aktivnost faktora VIII u plazmi manja je od 1%, te ovi pacijenti obično imaju spontane epizode krvarenja u prvim godinama života (1, 2). U slučaju umerenog ili blagog nedostatka faktora VIII krvarenje se obično javlja nakon traume ili operacije. Procenjena prevalencija hemofilije A približno iznosi jedno na 10.000 muških novorođenčadi, što je čini drugim najčešćim naslednim poremećajem koagulacije posle Von Vilebrandove bolesti (1, 3). Početkom XX veka prosečan životni vek pacijenata sa hemofilijom bio je samo oko 11

ABSTRACT

Hemophilia A is a rare hereditary disorder characterized by an increased tendency to bleed, most commonly affecting large joints, and less frequently soft tissues and internal organs, as a consequence of factor VIII deficiency. Hemorrhage may occur spontaneously or because of trauma. In our case, we present bleeding that developed following a bee sting in a 30-year-old male patient with this disease. The patient was treated with prophylactic therapy (anti-TFPI monoclonal antibody) and factor VIII "on demand". On this occasion, he initially presented with swelling of the hand after the bee sting, without other associated symptoms. At the emergency department clinic, he was treated for the allergic reaction and discharged home after therapy. Shortly thereafter, however, signs of hemorrhage appeared in the soft tissue at the sting site. The patient contacted his hematologist the same day and the factor VIII substitution therapy was administered on that day and the following day, with monitoring of local status, after which full recovery was achieved. This case emphasizes the need to pay close attention even to minor trauma in this patient population, as well as the importance of patient education and a multidisciplinary approach to the management of this rare but complex disorder, which, despite advances in therapy, continues to represent a significant clinical challenge.

Key words: hemophilia A; venom hypersensitivity; hemorrhage.

godina. Danas, zahvaljujući napretku u terapiji, životni vek prelazi 70 godina (4). Klinički, bolest karakteriše rekurentne, produžene epizode krvarenja koje se javljaju spontano ili nakon povrede (2, 3). Najčešće mesto krvarenja su veliki zglobovi, što dovodi do hemartroze, a kasnije do razvoja artropatije. Pacijenti često prijavljuju auru pre krvarenja, nakon čega slede bol, otok, ograničena pokretljivost i vidljivo nakupljanje krvi u zglobovima (5). Ponovljeno krvarenje u zglobovima dovodi do sinovijalne upale, osteoartritisa, fibroze, ankiloze i atrofije mišića. Druga najčešća manifestacija je krvarenje u mišić i meka tkiva, gde nastali hematoma može da kompresuje živce, krvne sudove i limfne sudove (3). To može izazvati nekrozu mišića, vensku kongestiju, ishemijsko oštećenje mišića (kompartiment sindrom) ili neuropatiju. Posebno su

važni retroperitonealni hematomi i krvarenje u *m. iliopsoas* koji mogu dovesti do značajne femoralne neuropatije, kao i krvarenje u sublingvalnim i peritonzilarnim regionima koje može ugroziti disajne puteve. Osim u zglobovima i mišićima, krvarenje se može javiti i u drugim organima, manifestujući se kao melena, hematurija, hematemeza, hemoptizija ili, ređe, krvarenje u centralnom nervnom sistemu, jeziku ili retrofaringealnom prostoru (5). Približno 70–80% epizoda krvarenja javlja se u zglobovima (najčešće koleno, 45%, i lakat, 20%). Krvarenje u mišiće i meka tkiva čini 10–20% slučajeva, dok se zahvaćenost CNS-a i drugih organa javlja u oko 5–10% slučajeva (3). Savremeni pristup lečenju hemofilije zasniva se na upotrebi profilaktičke terapije, koja značajno smanjuje epizode krvarenja, sprečava dugoročne komplikacije i poboljšava kvalitet života (3–5).

PRIKAZ SLUČAJA

Predstavljamo slučaj našeg tridesetogodišnjeg pacijenta sa teškim oblikom hemofilije A. Bolest je dijagnostikovana u ranom detinjstvu, sa pozitivnom porodičnom anamnezom (ujak je takođe bolovao od ove bolesti). Praćen je u Klinici za hematologiju UKC Kragujevac od svoje 18. godine. Inicijalno je primao faktor VIII u slučaju krvarenja, a kasnije je prešao na profilaktičku terapiju tri puta nedeljno. Nema drugih hroničnih bolesti, ali je razvio artropatiju desnog kolena kao komplikaciju rekurentnih hemartroza. Većina prethodnih epizoda krvarenja bila je u zglobovima (koleno, lakat i skočni zglob). Osim epizoda hematurije, nije dokumentovano značajno krvarenje u drugim organima. Nikada nije bio hospitalizovan zbog teškog krvarenja i obučan je da samostalno primenjuje faktor VIII kod kuće. Od 2020. godine pacijent je uključen u kliničku studiju i prima dnevnu profilaksu sa humanim monoklonskim anti-TFPI antitelom, a u slučaju probojnog krvarenja prima i faktor VIII. Tokom ovog perioda hematurija nije primećena, a učestalost krvarenja u zglobovima značajno se smanjila u poređenju s ranijim godinama. U julu ove godine pacijenta je ubola pčela u desnu ruku (predeo šake) u popodnevnom satima. U početku nisu primećene lokalne ili sistemske manifestacije, pa je sam uzeo tabletu antihistaminika. Sledećeg dana razvio se otok šake. U konsultaciji sa hematologom primenio je faktor VIII, a zatim se javio u ambulantu Urgentnog centra zbog sumnje na alergijsku reakciju. Nije imao prethodnu istoriju alergija na ubode pčela. Prilikom pregleda jedina abnormalnost u fizikalnom nalazu bio je lokalizovani otok desne šake. Nije bilo eritema, kožnih promena po tipu urtikarije, pruritusa ili dispneje. Vitalni znaci su bili stabilni: krvni pritisak 120/70 mmHg, srčani ritam 70 otkucaja u minuti, saturacija kiseonikom 99%. Elektrokardiogram je bio u granicama normalnog. Laboratorijske analize su pokazale

normalnu kompletnu krvnu sliku i biohemiju, sa produženim aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (aPTT: 100 s). Pacijent je primio intravensku terapiju prema protokolu za alergijsku reakciju (40 mg metil-prednizolona, 1 ampula hloropiramina u 100 ml NaCl, kalcijum-glukonat i pantoprazol). Opserviran je 30 minuta. Nije bilo promena u lokalnom statusu na primenjene terapijske mere, ali je otpušten kući uz oralnu terapiju. Ubrzo nakon toga, otok je postao bolan i blago cijanotičan, što je pobudilo sumnju na krvarenje u mekim tkivima, a ne na alergijsku reakciju kako se inicijalno sumnjalo. Ultrasonografskim pregledom zgloba i okolnih mekih tkiva uočeno je postojanje tečne kolekcije, koja, po radiološkim karakteristikama, najviše odgovara hematomu. U konsultaciji sa hematologom terapija faktorom VIII nastavljena je i sledećeg dana uz pažljivo praćenje lokalnog statusa. Nakon dva dana terapije otok se potpuno povukao. Tokom ovog perioda pacijent je nastavio da prima studijski lek. Događaj je prijavljen u skladu s propisima studije. Potpuno se oporavio i nastavio sa normalnim aktivnostima.

DISKUSIJA

Ubodi insekata pčela, osa ili stršljena najčešće izazivaju alergijske reakcije, od blage lokalne preosetljivosti do anafilakse opasne po život. Alergijska reakcija je posledica toksina (6, 7). Toksini se sastoje od mešavine manjih, proteolitičkih enzima male molekulske težine (hijaluronidaza, proteaze, fosfolipaza, kisela fosfataza), lipida, ugljenih hidrata, a takođe i proteina velike molekulske težine, koji deluju kao alergeni (8). Komponente male molekulske težine odgovorne su za lokalne inflamatorne reakcije, dok je komponenta velike molekulske težine sastavni deo sistemske reakcije, odnosno anafilakse. Kada se toksin unese u kožu, proteolitički enzimi počinju da razgrađuju okolno tkivo (8, 9). Smatra se da je sistemsko trovanje posredovano hijaluronidazom u otrovu, što rezultira cepanjem hijaluronske kiseline iz ekstracelularnog matriksa (10). Oslobođanje histamina iz mastocita i aktivacija bazofila, kao odgovor na toksin, izaziva vazodilataciju i naknadni inflamatorni odgovor: edem, bol, eritem i povećanu toplotu (11). Anafilaksa se razvija kod ljudi sa prethodno formiranim antitelima na aspekte ovih toksina visoke molekulske težine. Ove reakcije, kao i druge anafilaktičke reakcije na alergene, javljaju se putem sistemskog oslobođanja histamina posredovanog IgE (6, 7). Rezultujuća aktivacija mastocita i bazofila može izazvati sistemsku vazodilataciju, angioedem, urtikariju, hipotenziju, šok i smrt. Većina pacijenata ima lokalne manifestacije koje su obično samoograničavajuće (12). Alergijske karakteristike kao što su pruritus, angioedem i dijareja i anafilaktičke reakcije kao što su bronhokonstrikcija i šok pripisuju se biogenim aminima u

otrova i rezultat su preosetljivosti posredovane imunoglobulinom E. Sistemske karakteristike uključuju povraćanje, dijareju, mialgiju, hemolizu, rabdomiolizu, akutno oštećenje bubrega, hipotenziju, vaskulitis i retko, plućno krvarenje (10, 11). Hematološke komplikacije se retko opisuju. Izveštaji o ubodima pčela koji izazivaju krvarenje kod nasledne hemofilije izuzetno su oskudni. Dostupna literatura češće dokumentuje trombotičke komplikacije nego krvarenje nakon uboda pčela. Na primer, tromboza brahijalne arterije prijavljena je kod dva muškarca, oba uspešno lečena i otpuštena u oporavljenom stanju (13). Opisana je i okluzija centralne retinalne arterije koja je dovela do gubitka vida kod 66-godišnje žene (14). Slučaj anafilaksije usled uboda pčele pokazao se fatalnim kod 41-godišnjeg muškarca sa sistemskom indolentnom mastocitozom, a obdukcija je otkrila postanoksično oštećenje mozga, kardiovaskularni kolaps, diseminovanu intravaskularnu koagulaciju (DIK) i multiorgansku insuficijenciju (MOF) (8). Retko su prijavljivani hemoragični događaji. U jednom slučaju je opisano fatalno plućno i bubrežno krvarenje nakon višestrukih uboda pčela kod prethodno zdravog muškarca. Patogeneza akutnog oštećenja bubrega u takvim slučajevima smatra se multifaktorskom, uključujući tubularno oštećenje i moguće zahvatanje glomerula. Takođe je dokumentovano difuzno alveolarno krvarenje (DAH) povezano sa ubodima pčela, sa predloženim mehanizmima koji uključuju reakcije preosetljivosti i direktne toksične efekte pčelinjeg otrova na alveolarne kapilare, koji se manifestuju kao alveolokapilaritis ili sistemski vaskulitis (8, 10).

Naš slučaj je, koliko nam je poznato, među retkim koji ilustruju krvarenje u mekim tkivima izazvano ubodom pčele kod pacijenta sa hemofilijom A. Početna prezentacija je imitirala alergijsku reakciju, ali je kasniji razvoj bio u skladu sa krvarenjem u mekim tkivima. Krvarenje u slučaju našeg pacijenta može se objasniti činjenicom da je ubod pčele vrsta traume koja minimalno oštećuje integritet kože ili tkiva, i postoji mogućnost da budu povređeni i najmanji krvni sudovi. Zbog prisutnog defekta koagulacije i nemogućnosti trenutnog zaustavljanja krvarenja, dolazi do stvaranja hematoma, tj. krvarenja u mekim tkivima usled minimalne traume. Ne postoje jasne smernice koje navode da treba sprovesti nadoknadu faktora VIII u slučaju uboda pčele kod pacijenta sa hemofilijom. Pacijent je telefonski obavestio ordinirajućeg hematologa o ubodu i otoku šake. Posavetovan je da primeni faktor VIII s obzirom na to da je u pitanju trauma, iako minimalna. Budući da se klinička slika u daljem toku nije razvijala u pravcu alergijske reakcije (eritema, urtikarijalnih promena, svraba ili dispneje nije bilo), kao i na perzistenciju otoka, a zatim i pojavu hematoma, odlučili smo se za primenu faktora VIII i narednog dana. S obzirom na to da je pacijent na režimu

profilaktičke terapije za hemofiliju A, možda je ova terapija imala ulogu u blažoj kliničkoj manifestaciji.

ZAKLJUČAK

Ovaj slučaj ističe da čak i naizgled trivijalne povrede, poput uboda insekata, mogu izazvati klinički značajno krvarenje kod pacijenata sa teškom hemofilijom A. Rano prepoznavanje i brza primena faktora VIII rezultirali su povoljnim ishodom. Slučaj naglašava važnost edukacije pacijenata, budnosti za atipične prezentacije i brze medicinske intervencije. Kliničari treba da uzmu u obzir mogućnost krvarenja – zajedno sa alergijskim reakcijama – prilikom procene uboda insekata kod pacijenata sa hemofilijom.

Ograničenja ovog izveštaja uključuju njegovu prirodu pojedinačnog slučaja, što onemogućava generalizaciju. Ipak, on pruža vredne kliničke uvide i podiže svest o neobičnoj, ali važnoj komplikaciji. Takođe, služi kao podsetnik na važnost multidisciplinarnog pristupa u lečenju pacijenata sa ovom retkom bolešću.

SKRAĆENICE

aPTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme
DAH – difuzna alveolarna hemoragija
DIC – diseminovana intravaskularna koagulacija
MOF – multiorganska disfunkcija
TFPI – inhibitor puta tkivnog faktora

LITERATURA

1. Chowdary P, Carcao M, Kenet G, Pipe SW. Haemophilia. *Lancet* 2025; 405: 736–50.
2. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, et al. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 45.
3. Elezović I. Koagulopatski hemoragijski sindromi. U: Seferović P, ur. *Interna medicina*. Deo 2. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2023: 815-8.
4. Berntorp E, Hermans C, Solms A, Poulsen L, Mancuso ME. Optimising prophylaxis in haemophilia A: the ups and downs of treatment. *Blood Rev* 2021; 50: 100852.
5. Ray A, Colville JG, Hartley R, Rowbotham E. The musculoskeletal manifestations of haemophilia: a review of the imaging findings. *Clin Radiol* 2022; 77: 730–7.
6. Arif F, Williams M. Hymenoptera stings. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing: Treasure Island, 2023. (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518978/).
7. Khalil A, Elesawy BH, Ali TM, Ahmed OM. Bee venom: from venom to drug. *Molecules* 2021; 26: 4941.

8. Broi UD, Simonit F, Perogio M, et al. Fatal anaphylactic shock due to hymenoptera venom in a farmer suffering from indolent systemic mastocytosis: the comparative diagnostic relevance of perimortem serum tryptase levels. *Int J Legal Med* 2025; 139: 1903–11.
9. Silva-Ramos CR, Prieto-Torres AE, Zuñiga AK, et al. Immune thrombocytopenia possibly triggered by multiple tick bites. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2025; 67: e1.
10. Shaji A, Parvez M, Chirumamilla NK, Sharma N, Pannu AK. Severe pulmonary-renal syndrome in honeybee sting envenomation: a case report. *Turk J Emerg Med* 2022; 23: 246–9.
11. Mondello C, Baldino G, Cianci V, et al. Postmortem biochemistry and immunohistochemistry in anaphylactic death due to hymenoptera sting: a forensic case report. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20: 5640.
12. SA K. Atypical presentation of envenomation. *J Assoc Physicians India* 2025; 73(Suppl 7): 59–60.
13. Akgul MH, Bagirov E. Brachial artery thrombosis following bee sting: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2021; 78: 184–6.
14. Su Z, Hu Z, Wang L, et al. Visual loss caused by central retinal artery occlusion after bee sting: a case report. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 707978.