



Stečena hemofilija A (SHA), bolest na koju retko mislimo

Saša Kitanović

Osoba za korespondenciju:

Dr Saša Kitanović

sasa.kitanovic@farmix.rs

Proces prihvatanja/Article history

Datum prijema/Received:

12.10.2022.

Revdiran/ Received in revised form:

15.10.2022.

Prihvaćen/Accepted: 17.10.2022.

Poštovani uredniče,

U svakodnevnom radu sa lekarima i medicinskim sestrama uvideo sam da je nedovoljno znanja o i tekako značajnom oboljenju koje se zove Hemofilija A. Znajući da medicinske sestre najviše vremena provode u nezi bolesnika često su zapravo one koje mogu dati inicijalnu determinantu u uspostavljanje dijagnoze ove bolesti. Hemofilija A kao bolest ne bi trebala da mnogo utiče na kvalitet života kada se na vreme dijagnostikuje i počne sa terapijom koja je dostupna širom sveta kao i u našoj zemlji. Cilj mi je bio da se podsetimo pojedinosti o samoj bolesti i o savremenom lečenju ovakvih bolesnika.

SAŽETAK

Stečena hemofilija A (SHA) je retka, autoimuna bolest hemostaze, odnosno sistema zaustavljanja krvarenja i zgrušavanja krvi. To je bolest koja se najčešće karakteriše iznenadnom pojavom opsežnih krvarenja po koži i potkožnom tkivu kod prethodno potpuno zdravih ljudi, koji do tada nisu imali poremećaj hemostaze. Stečena hemofilija A (SHA) je potencijalno životno ugrožavajuće stanje.

Ukoliko se stečena hemofilija A (SHA) ne prepozna na vreme i ne započne odgovarajuće lečenje bolest može imati fatalan ishod. Incidenca javljanja je 1-2 slučaj/milion/godišnje, a prema novijim podacima 5-6 slučaj/milion/godišnje. Teoretski bi u Srbiji trebalo svake godine da se pojavi barem 5-10 pacijenata. Tokom pandemije (2020. i 2021.) je prepoznato svega 3 pacijenta za 2 godine, što znači da barem 7-17 pacijenata nije uopšte prepoznato. Obzirom da je smrtnost do 40%, ova bolest je potencijalno životno ugrožavajuća i veliko je pitanje šta se sa ovim neprepoznatim pacijentima desilo. Stečena hemofilija A (SHA) je bolest na koju se retko misli, nedovoljno se prepoznaje i stoga je veoma značajno povećati svest svih zdravstvenih radnika o postojanju ove iznenadne i životno ugrožavajuće bolesti.

Gljučne reči: stečena hemofilija, hemostaza, hematoma, inhibitori

ACQUIRED HEMOPHILIA A (AHA), A DISEASE WE RARELY THINK ABOUT

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare, autoimmune disease of hemostasis (the system of stopping bleeding and blood clotting). It is a disease that is most often characterized by the sudden appearance of extensive bleeding on the skin and subcutaneous tissue in previously completely healthy people, who did not have a hemostasis disorder until then. Acquired hemophilia A (AHA) is a potentially life-threatening condition. If acquired hemophilia A (SHA) is not recognized in time and appropriate treatment is not started, the disease can have a fatal outcome. The incidence is 1-2 cases/million/year, and according to recent data, 5-6 cases/million/year. Theoretically, at least 5-10 patients should appear in Serbia every year. During the pandemic (2020. and 2021.), only 3 patients were recognized in 2 years, which means that at least 7-17 patients were not recognized at all. Given that the mortality rate is up to 40%, this disease is potentially life-threatening and the big question is what happened to these unrecognized patients... Acquired hemophilia A (AHA) is a disease which is rarely thought of, insufficiently recognized, and therefore it is very important to increase the awareness of all health workers about the existence of this sudden and life-threatening disease.

Key words: acquired hemophilia, hemostasis, hematoma, inhibitors

UVOD

Urođeni poremećaj zgrušavanja krvi zove se Hemofilija, a manifestuje se sklonošću ka produženom krvarenju, najčešće u zgobove i mišiće, sa posledičnim oštećenjem zglobova. Uzrokuje ga nasledni nedostatak jednog od faktora zgrušavanja krvi. Ova bolest se nasleđuje recesivno vezano za X hromozom. Stoga, od ove bolesti obolevaju dečaci dok su žene prenosioci. Postoje nekoliko tipova hemofilije i grupisani su na hemofiliju A, hemofiliju B i hemofiliju C. Kod hemofilije A smanjena je koncentracija faktora koagulacije VIII (antihemofilni globulin A), uzrokovana poremećajima ili promenama (mutacijama) gena F8 koji se nalazi na X hromozomu [1]. Manifestacija same bolesti je vrlo individualna, te može biti blaga, umerena i teška. Epizode krvarenja se najčešće primete još u ranom detinjstvu, najčešće prilikom pužanja bebe. Blaži oblik hemofilije nema simptoma koji bi ukazali na postojanje ove bolesti sem povremenog krvarenja koje nastaje usled neke blaže traume, tako da se ova bolest dosta kasnije dijagnostikuje, i uglavnom se otkrije kada pacijent ima neku hiruršku intervenciju (ili ekstrakciju zuba) kada je period zaustavljanja krvarenja značajno produžen. Hemofiliju B karakteriše nasledni nedostatak faktora koagulacije IX. Ova bolest je takođe urođena tj. ispoljava se u ranom detinjstvu.

Za razliku od urođene hemofilije, Stečena hemofilija A (SHA) se može javiti bilo kada tokom života, i to kod prethodno zdravih ljudi, koji ranije nisu imali poremećaj hemostaze i ne treba je mešati sa urođenom hemofilijom (sa kojom samo deli naziv). Stečena hemofilija A (SHA) je retka, autoimuna bolest hemostaze, odnosno sistema zaustavljanja krvarenja i zgrušavanja krvi.

Stečena hemofilija nastaje kao rezultat autoimunog poremećaja i može se javiti kod oba pola i u bilo kom uzrastu tokom života [2]. U svojoj osnovi stečena hemofilija A (SHA) je autoimuna bolest i nastaje usled stvaranja tzv. auto-antitela (inhibitora faktora VIII koagulacije), koje stvara naš organizam i koja se vezuju za postojeći VIII faktor koagulacije u krvi i time mu blokira funkciju. Zato je čitav proces zgrušavanja krvi zaustavljen i posledično se javljaju hematomi, krvarenja u koži (u 80 odsto slučajeva), u mišićima, zglobovima, gastro-intestinalnom traktu (želudac i creva), urogenitalnom traktu ili obimna krvarenja nakon invazivnih terapijskih ili dijagnostičkih procedura [3]. Krvarenja se najčešće manifestuju u vidu hematoma-podliva na koži i sluzokoži, koji nastaju

iznenada, bez jasnog uzroka, a koji su opsežni, zahvataju veće regije, prominiraju iznad nivoa kože i mogu se napipati. Bolest se takođe ispoljava i kroz pojavu hematurije, melene, krvarenja u mišić ili produženog krvarenja tokom trudnoće, nakon porođaja ili ekstrakcije zuba.

Važno je istaći da je stečena hemofilija A u polovini slučajeva idiopatska (ne zna se uzrok nastanka ovih auto-antitela) ali može biti udružena i sa drugim bolestima-okidačima: autoimunim, malignim, dermatološkim bolestima, infekcijama ili trudnoćom. Stečena hemofilija A (SHA) ima dva pika javljanja. Prvi pik je kod trudnica i tokom 12 meseci nakon porođaja, a drugi pik je kod ljudi starijih od 60 godina [2]. Ukoliko se pravovremeno ne započne odgovarajuće lečenje bolesnici sa stečenom hemofilijom su u veoma visokom riziku od smrtonosnih krvarenja. S druge strane, moderno lečenje omogućava da se krvarenja efikasno zaustave i da se stečena hemofilija potpuno izleči, što znači da pacijent ponovo bude zdrav.

Osnovni problem je dijagnostika ove bolesti, jer se bolest ili kasno prepoznata ili se ne prepoznata uopšte. Dakle, SHA ostaje često neprepoznata jer je pravovremena dijagnostika slaba karika u kliničkoj praksi. Obzirom da je najčešći klinički znak ove bolesti iznenadna pojava modrica ili hematoma (krvnih podliva) na koži, bolest može ostati neprepoznata jer se prvo posumnja na mnogo drugih uzroka nastanka modrica, a ne na stečenu hemofiliju.

Medicinske sestre tokom svog rada najviše su u kontaktu sa pacijentima. Pružajući negu i terapijsko-dijagnostičke procedure, one prve mogu primetiti pojavu hematoma. Pacijenti tokom davanja anamneze zaborave ili ih u tom trenutku ne boli ništa, ali tokom hospitalizacije prvo se požale medicinskoj sestri da imaju krvne podlive ili druge oblike krvarenja i bol u mišiću. Takođe, pojava krvarenja tokom trudnoće ili nakon porođaja, bez jasnog ginekološkog razloga, treba da pobude sumnju na stečenu hemofiliju A (SHA). Nerazvijena svest o ovoj bolesti takođe može biti razlog zašto se bolest kasno dijagnostikuje, što ugrožava bolesnika i narušava kvalitet života.

Pored anamneze i kliničkog nalaza, u laboratorijskim analizama prvi (a nekada i jedini) parametar koji može pobuditi sumnju na ovu bolest je produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT). U radu sa bolesnicima, naročito u bolničkim institucijama, ukoliko medicinska sestra primeti opsežne hematom(e) po telu bolesnika ili ukoliko joj

se bolesnik žali na jake bolove u mišićima ili na krvarenja tokom trudnoće ili nakon porođaja bez jasnog ginekološkog razloga, preporuka je da uzme uzorak krvi i pošalje na analizu aPTT i skrene pažnju lekaru na tegobe bolesnika [4]. Dodatnim laboratorijskim testovima se mogu potvrditi auto-antitela (inhibitori) na faktor VIII koagulacije i dokazati prisustvo bolesti.

Lečenje stečene hemofilije A je srećom dostupno, vrlo efikasno i na teret je obaveznog zdravstvenog osiguranja (nalazi se na pozitivnoj listi RFZO). Stečena hemofilija se može veoma uspešno lečiti ukoliko se sa terapijom započne na vreme, ali se mora sprovoditi u specijalizovanim tercijarnim centrima za lečenje hemofilije. Ne samo da se lekovima sanira krvarenje, nego se i eliminiše uzrok bolesti tako da se u više od 75 odsto slučajeva postiže potpuno izlečenje bolesnika. Lečenje se zasniva na kontroli krvarenja i eradikaciji auto-antitela (inhibitora faktora VIII koagulacije). Kontrola krvarenja se postiže primenom leka "aktivirani prothrombin kompleks koncentrat"- FEIBA, kojim se omogućava koagulacija krvi i pored prisutnih auto-antitela (inhibitora), čime se prvenstveno zaustavlja krvarenje [5]. Eradikacija inhibitora se postiže primenom imunosupresivne terapije (najčešće kortikosteroidnim lekovima). Medijana vremena za postizanje kompletne remisije je 4-6 nedelja sa imunosupresijom; stopa relapsa nakon prve kompletne remisije 20%; medijana 7,5

meseci nakon prekida terapije, 70% relapsirajućih bolesnika postiže sekundarnu kompletanu remisiju. Relapsi u trudnoći uzrokovanoj SHA retko se opisuje sa narednim trudnoćama [6,7].

ZAKLJUČAK

Obzirom da je reč o ozbiljnoj, retkoj, iznenadnoj, autoimunoj bolesti hemostaze, koja ima visoku stopu mortaliteta i koja je istovremeno veoma slabo prepoznata, veoma je značajno povećati svest zdravstvenih radnika o postojanju i značaju ove retke i teške bolesti. Posebno se ističe uloga medicinske sestre u lancu dijagnostike ove ozbiljne bolesti jer je upravo medicinska sestra prva u kontaktu sa pacijentom i njegovim tegobama. Crvene lampice za sumnju na ovu bolest su iznenadna, neobjašnjiva pojava opsežnih hematoma kod:

- pacijenata koji nemaju istoriju ranijih poremećaja hemostaze,
- žena u trudnoći ili 12 meseci nakon porođaja,
- starijih od 60 godina.

Kako je za uspešno lečenje SHA od najveće važnosti rana dijagnoza bolesti, pravovremeno prepoznavanje i upućivanje pacijenta hematologu igra ključnu ulogu u lečenju i preživljavanju pacijanata sa stečenom hemofilijom, u čemu najznačajniju ulogu može imati upravo medicinska sestra. U suprotnom, život i zdravlje ovih osoba su znatno ugroženi.

REFERENCE

1. Schiavoni M, Napolitano M, Giuffrida G, Coluccia A, Siragusa S, Calafiore V, Lassandro G, Giordano P. Status of Recombinant Factor VIII Concentrate Treatment for Hemophilia a in Italy: Characteristics and Clinical Benefits. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:261. doi: 10.3389/fmed.2019.00261. PMID: 31850352; PMCID: PMC6901793.
2. Borchiellini A, Castaman G, Feola G, Ferretti A, Giordano P, Luciani M, Malcangi G, Margaglione M, Molinari AC, Pollio B, Rocino A, Santoro C, Schiavulli M, Zanon E. Italian experience with rVIII-single chain: a survey of patients with haemophilia A and their physicians. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(4):934-944. doi: 10.1007/s11239-021-02599-w. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34775566; PMCID: PMC9148280.
3. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, Blanchette V. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):45. doi: 10.1038/s41572-021-00278-x. PMID: 34168126.
4. Knöbl P. Prevention and Management of Bleeding Episodes in Patients with Acquired Hemophilia A. *Drugs*. 2018;78(18):1861-1872. doi: 10.1007/s40265-018-1027-y. PMID: 30542801; PMCID: PMC6294818.
5. Borg JY, Négrier C, Durieu I, Dolimier E, Masquelier AM, Lévesque H; FEIBHAC Study Group. FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: results from the prospective multicentre French 'FEIBA dans l'hémophilie A acquise' (FEIBHAC) registry. *Haemophilia*. 2015;21(3):330-337. doi: 10.1111/hae.12574. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25359571.
6. Árokszálási A et al. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(3):282-7; 2. Zanon E et al. *Br J Haematol*. 2019;184(5):853-5; 3. Borg JY et al. *Haemophilia*. 2015;21:330-7; 4. Baudo F et al. *Blood*. 2012;120(1):39-46
7. 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. doi: 10.1182/blood-2006-06-029850. Epub 2006 Oct 17. PMID: 17047148.