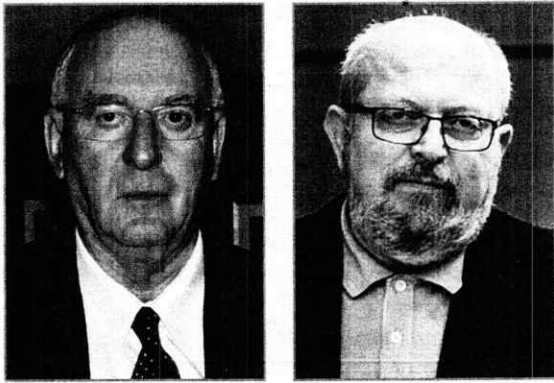


BODA ZOLTÁN DR.¹, NEMES LÁSZLÓ DR.²

¹Debreceni Egyetem, ÁOK, KK, Belgyógyászati Intézet, Haematologia Tanszék, Debrecen

²Észak-pesti Centrumkórház, Országos Haemophilia Központ és Haemostasis Szakrendelés, Budapest

SZERZETT HEMOFÍLIA



A SZERZETT HEMOFÍLIA AUTOIMMUN BETEGSÉG. A KOAGULÁCIÓ BÁRMELY FAKTORA ELLEN KÉPZŐDHET AUTOANTITEST, AZ ESETEK TÖBB MINT 90%-ÁBAN AZONBAN AZ AUTOANTITESTEK A VIII-AS FAKTOR ELLEN HATNAK (ACQUIRED HAEMOPHILIA A, AHA). AZ AUTOANTITESTEK KERINGŐ, POLIKLONÁLIS IGG TÍPUSÚ IMMUNGLOBULINOK (1). AZ AHA RITKA, ÉVENTE EGYMILLIÓ LAKOSONKÉNT 1-2 ÚJ ESETTEL SZÁMOLHATUNK, HAZÁNKBAN ÍGY ÉVENTE 10-20 ÚJ SZERZETT HEMOFÍLIÁS BETEG FORDULHAT ELŐ (2).

CIKKÜNKBEN DR. BODA ZOLTÁN PROFESSZOR ÚR ÉS DR. NEMES LÁSZLÓ FŐORVOS ÚR BESZÉLGETNEK A TÉMÁT ILLETŐ LEGFONTOSABB KÉRDÉSEKRŐL, TUDNIVALÓKRŐL.

Nemes L. *Professzor úr, kérem, ismertesse a szerzett hemofília és a veleszületett hemofília legfontosabb különbségeit.*

Boda Z. A szerzett hemofília mindig váratlanul, súlyos vérékenység formájában jelentkezik olyan betegeknél, akik korábban soha nem véreztek.

A másik fontos különbség a veleszületett hemofíliával szemben, hogy férfiakban és nőkben egyaránt kialakulhat az autoantitest, s ennek következtében a súlyos vérzés. A legnagyobb betegszámot magában foglaló nemzetközi tanulmány, a European Acquired Haemophilia (EACH2) regiszterében a férfi-nő arány 55:45% (2).

A szerzett hemofília inkább az idősebbek betegsége, az előzőekben említett közleményben több mint 500 beteg adatait foglalták össze, és ezek átlagéletkora 74 év volt (2). Egy fiatalabb életkori csúcs is észlelhető (20-40 év közöttiek), ebbe a csoportba többnyire a szülés utáni 1-12 hónapban kialakuló AHA tartozik.

Szemben a veleszületett hemofíliával – ahol a típusos vérzés az ízületi vérzés (haemarthros) – a szerzett hemofíliában a lap szerint terjedő, nagy területű, kifejezetten látványos bőr-, bőr alatti és izomvérzések a jellemzők.

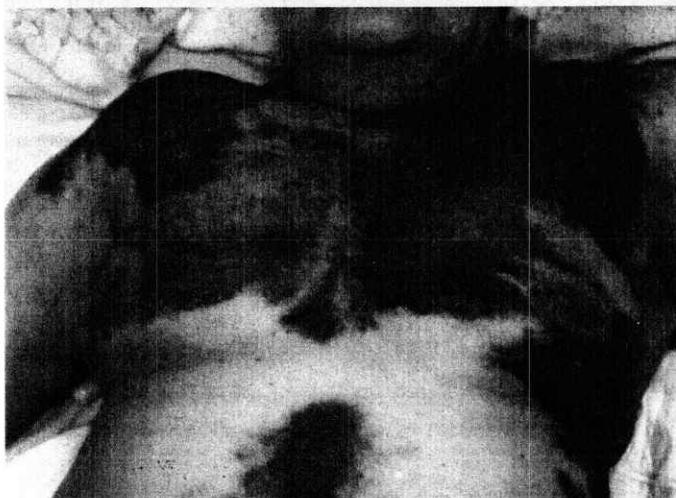
Összefoglalva: a szerzett és a veleszületett hemofília legfontosabb különbségei:

1. Súlyos, akár életet veszélyeztető vérzés olyan betegnél, aki korábban soha nem vérezt.
2. Nők és férfiak egyaránt vérezhetnek.
3. Nem ízületi vérzések, hanem nagy kiterjedésű bőr-, bőr alatti vérzések jellemzik (8).

Boda Z. *A szerzett hemofília hátterében milyen alapbetegségek ismerhetők fel?*

Nemes L. A szerzett hemofíliás betegek kormegoszlási görbéje típusosan kétcsúcsú, ahol a fiatalkorúaknál előforduló esetek autoimmun betegségekhez és terhességhez kapcsolódnak, míg az időskori esetek malignus betegséghez társulnak, vagy idiopátiásak. A betegek

1. ÁBRA: A. JELLEMZŐ VÉRZÉS SZERZETT HEMOFÍLIÁBAN



B. JELLEMZŐ VÉRZÉS VELESZÜLETETT HEMOFÍLIÁBAN (HAEMARTHROS, A BAL TÉRD „CÉLÍZLET”)



felében nem találunk alapbetegséget. Ezen idiopátiás formában alapbetegség hiányában csupán az időskorban fellépő immunregulációs zavar etiológiai szerepe feltételezhető (1). Az elemzett betegszériáktól függően malignitás (szolid tumor vagy hematológiai malignoma) 6-20%-ban, autoimmun betegség 10-17%-ban, terhesség 2-15%-ban, gyógyszeralkalmazás 3-5%-ban, bőrbetegség (leginkább pemphigus vagy psoriasis) 1-4%-ban azonosítható a betegség hátterében (3).

Boda Z. Mik a szerzett hemofília legfontosabb diagnosztikai szempontjai?

Nemes L. Az izolált APTI-megnyúlást a normál plazma hozzáadása nem korigálja, mivel a gátlótest a normál plazmában található VIII-as faktor aktivitását is neutralizálni képes a VIII F A2 és/vagy C2 doménjéhez kötődve. Verifikáló tesztként a Bethesda-inhibitorsszé használatos legelterjedtebben, amely az inhibitor mennyiségének jellemzésére is alkalmas (1).

Boda Z. Mik a szerzett hemofília legfontosabb terápiás szempontjai?

Nemes L. A szerzett hemofília autoantitest-inhibitorainak kezelésében megkülönböztetjük az akut vérzés terápiáját és a hosszú távú, a gátlótest eradikációját célzó immunszuppressziós kezelést. A vérzés terápiájában azonnali haemostasist próbálunk elérni, míg az immunszuppresszió célja a gátlótest eliminálása, és végső soron a vérzékenység gyógyítása.

Kedvező keresztreaktivitás esetén rekombináns porcin VIII F adható az akut vérzés leküzdésére. Hatástalanság vagy eleve nagy inhibitor-titer és jelentős porcin-kesztreaktivitás esetén azonban csak „bypassmódszerek” alkalmazhatók vérzéscsillapításra. Ilyen bypasskészítmények a szándékosan aktivált prothrombinkomplex-koncentrátum (APCC, FEIBA inj.), valamint a rekombináns aktivált VII-es faktor (rFVIIa, NovoSeven inj.) (4). A szerzett hemofília életmentő terápiája tehát alapvetően különbözik a veleszületett hemofília kezelésétől, ezért a szerzett hemofiliás betegeket azonnal továbbítani kell hemofiliagondozó centrumba, ahol a szükséges faktorkészítmények rendelkezésre állnak. A diagnosztikus késedelem a beteg életébe kerülhet.

A diagnosztikus késedelem legfőbb oka, ha nem gondolunk a szerzett hemofília lehetőségére, és a bet – főként nőbeteg! – sokszor súlyos, akár életveszélyes vérzését egyéb okokkal, pl. műtéti vagy szülési szövéménnyel próbáljuk magyarázni, és például ismételt szízi beavatkozásokkal igyekeznénk korigálni. A máhibalehetőség, ha a jellegzetes vérzések kapcsán csINR-vizsgálatot kérünk, és annak normális értéke elterel a figyelmet a szerzett coagulopathia lehetőségéről. is késlelteti a helyes kórismézést, ha a PI- mellé AF vizsgálatot is kérünk, ám annak (jellegzetesen) megnyértéke esetén nem kérjük a keveréses vizsgálat elvégését, amelynek eredménytelensége felhívja a figyelmet a gátlótest jelenlétére.

Ha az inhibitor eliminációja spontán nem következik be, a súlyos vérzéses manifesztációk komoly klinikai problémát jelentenek – mint ahogy az az esetek többségére jellemző –, az inhibitor hosszabb távú eradikációs kezelése szükségessé válik (5).

A hagyományos, szteroidot és/vagy cyclophosphamid tartalmazó orális kezelési mód mellett magunk az általánosan gyors remissziót előidéző Budapest protokollt alkalmazunk és ajánljuk. Ebben a 3 hetes immunszuppresszív (szteroid + cyclophosphamid) gyógyszeres kezelést naponta VII faktor adásával egészítjük ki, egyfajta immuntolerancia indukciós kezelés keretében. A VIII-as faktor koncentrációját a kezelés első hetében 30 NE/tskg/nap, a második héten 20 NE/tskg/nap, majd 15 NE/tskg/nap a harmadik hét végéig. A cyclophosphamidot intravénás infúzió formájában, napi 200 mg-os adagokban adjuk a testsúly függő 2-3 grammos ösdzózis eléréséig. A szteroid kezelését az első héten 100 mg/nap metilprednizolon dózissal a következő 2 hét folyamán fokozatosan csökkentjük (6, 7). A háromhetes kezelési ciklus után további fenntartó immunszuppresszív kezelésre nincs szükség. Refrakter vagy relabáló autoantitestes betegek esetében a Refraktettség szintjén, ciklosporin (Sandimmun Neo tacrolimus (FK506), azatioprin (Imuran), mikofenolát-fetil (CellCept) és rituximab (Mabthera) immunszuppresszív alkalmazásáról is beszámoltak (1, 8).

IRODALOM

1. Kessler CM, Nemes L. Acquired inhibitors to factor VIII. In: Inhibitors in patients with haemophilia. Eds: Rodriguez-Merchan EC, Lee CA. Blackwell Publishing, Blackwell Science: 98–112. 2002.
2. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10: 622–631. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x>
3. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. On behalf of the EACH2 registry contributors: Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012; 119: 1529–1537. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03469.x>
4. Baudo F, Collins P, Huth-Kuehne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A (AHA): Results from the European Acquired Hemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012; 120(1): 39–46.
5. Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012; 120(1): 47–55.
6. Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica* 2003; 88: 64–68.
7. Nemes L, Pitlik E. Ten years experience with immune tolerance induction therapy in acquired hemophilia. *Haematologica* 2003; 88: 106–110.
8. Árokszállási A, Rázsó K, Ilonczai P, et al. A decade of clinical experience on the prophylactic use of activated prothrombin complex concentrate in acquired hemophilia A: a case series from a tertiary care centre. *Blood Fibrinolysis* 2018; 29: 282–287.