

Από το Παθολογικό¹ και Αιματολογικό² Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου «Η ΠΑΜΜΑΚΑΡΙΣΤΟΣ»

Επίκτητη αιμοφιλία με παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων και Sea-blue ιστοκυττάρων στο μυελό

Α. ΚΩΣΤΟΥΡΟΥ², Κ. ΜΑΓΚΑΦΑ¹, Γ. ΠΑΠΑΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΥ², Χ. ΠΑΠΑΔΑΚΗ², Ι. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ¹, Κ. ΜΑΤΣΗΣ²

Η επίκτητη αιμοφιλία αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή, η οποία οφείλεται σε αυτοαντισώματα κυρίως έναντι του παράγοντα VIII της πήξης. Ανιχνεύεται πιο συχνά σε υγιή άτομα, ενώ 10% περίπου των ασθενών πάσχουν από κακοήγη νοσήματα. Στο παρόν άρθρο γίνεται αναφορά σ' ένα περιστατικό, το οποίο παρουσιάζει ενδιαφέρον, επειδή αποτελεί μια περίπτωση επίκτητου ανασταλτή έναντι του παράγοντα VIII, που αναπτύχθηκε σε έδαφος γενικευμένου νεοπλασματος, χωρίς εμφανή κλινική εστία και κλινική εικόνα. Επιπλέον είναι η πρώτη φορά που η νεοπλασματική διήθηση του μυελού συνδυάστηκε με την παρουσία sea-blue ιστοκυττάρων κι αυτό είναι ένα εύρημα που πιθανό να έχει να κάνει με την ιδιαίτερη συμπεριφορά της νεοπλασματικής εξεργασίας. Από την άλλη πλευρά ο αιφνίδιος θάνατος του ασθενούς χωρίς προϋπάρχουσα εκλυτική αιτία μπορεί να αιτιολογηθεί από το αυξημένο φορτίο νόσου και την απρόβλεπτη αιμορραγική διάθεση, καταστάσεις που ήδη συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών και μοιραίων συμβαμάτων.

Λέξεις κλειδιά: επίκτητος ανασταλτής, νεοπλασία, sea-blue ιστοκύτταρα

Εισαγωγή

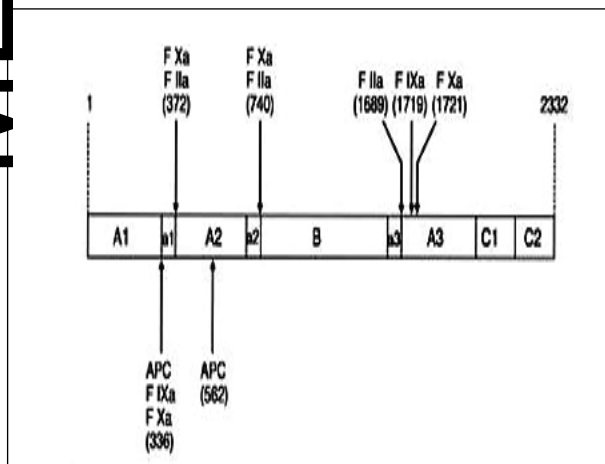
Η επίκτητη αιμοφιλία αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή που υπολογίζεται ότι συμβαίνει περίπου σε 0.2 άτομα/1.000.000 πληθυσμού/έτος. Οφείλεται σε αυτοαντισώματα έναντι του παράγοντα VIII της πήξης, τα οποία δεσμεύονται σε επιτόπους του μορίου και παρεμβαίνουν στις πηκτικολογικές ιδιότητές του, με συνέπεια να ελαττώνονται τα επίπεδα του παράγοντα VIII, συνήθως σε πολύ χαμηλές τιμές (Εικ. 1).

Πιο συχνά ανιχνεύονται σε κατά τ' άλλα υγιή άτομα, ενώ τα αυτοάνοσα νοσήματα καθώς και η περίοδος της λοχειάς αποτελούν τις πιο συνηθισμένα αναφερόμενες καταστάσεις που σχετίζονται με την ανάπτυξη κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι του παράγοντα VIII. Περίπου 10% των ασθενών με επίκτητη αιμοφιλία πάσχουν από κακοήγη νοσήματα. Ωστόσο το ποσοστό αυτό μπορεί να είναι μεγαλύτερο και είναι πιθανό ότι μερικοί ασθενείς με καρκίνο και αιμορραγία που οφείλεται σε ανασταλτές του παράγοντα VIII είτε δε διαγιγνώσκονται είτε δεν αναφέρονται.

Παρουσίαση περιστατικού

Ένας 86χρονος άνδρας προσήλθε στην Παθολογική Κλινική εξαιτίας αναιμίας, η οποία διαπιστώθηκε σε τυχαίο εξωτερικό έλεγχο. Είχε υποβληθεί σε γασρεκτομή προ 20ετίας, σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη προ 6ετίας και σε αρθροπλαστική αριστερού ισχίου προ 3ετίας, χωρίς αναφερόμενα επεισόδια μεγάλης αιμορραγίας. Έπασχε από αρτηριακή υπέρταση από ετών και ελάμβανε αγωγή με εναλαπρίλη, ενώ επιπλέον ελάμβανε ασπιρίνη, δανεπεζίλη και πιρακετάμη.

Δεν κάπνιζε και δεν κατανάλωνε αλκοόλ. Κατά την εισαγωγή τα ζωτικά σημεία ήταν φυσιολογικά και η γενική του κατάσταση καλή. Παρουσίαζε εκτεταμένες εκχυμώσεις με συνοδό οίδημα και σκληρία στους βραχίονες άμφω, που επεκτείνονταν αριστερά ως τη μαστική χώρα. Λεμφαδενοπάθεια δεν βρέθηκε και αιμορραγία από τους βλεννογόνους δεν παρατηρήθηκε. Υπήρχε συστολικό φύσημα αορτής και φυσήματα καρωτίδων άμφω, ενώ διαπιστώθηκε μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στα πνευμονικά πεδία άμφω με συνυπάρχοντες μουσικούς και μη ρόγχους.



Εικ. 1

Η υπόλοιπη φυσική εξέταση δεν είχε παθολογικά ευρήματα.

Η ανάλυση αίματος ανέδειξε νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική αναιμία ($Hb = 8,9 \text{ g/dL}$) χωρίς δικτυοερυθροκυττάρωση, με φυσιολογικό αριθμό και μορφολογία λευκών και αιμοπεταλίων. Ο βιοχημικός έλεγχος και ο προσδιορισμός νεοπλασματικών δεικτών ήταν φυσιολογικός. Η ακτινογραφία θώρακος κατά την εισαγωγή παρουσίαζε δικτυοοζώδεις απεικονίσεις των πνευμόνων άμφω. Η αξονική τομογραφία θώρακος κατέθροισε αλλοιώσεις συμβατές με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση και μικρούς ($\leq 8 \text{ mm}$) λεμφαδένες μεσοθωρακίου. Οι αξονικές τομογραφίες άνω και κάτω κοιλίας δεν είχαν ευρήματα από τα ενδοκοιλιακά όργανα.

Ο ηηκτικολογικός έλεγχος αποκάλυψε σε επανειλημμένες μετρήσεις παρατεταμένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστικής ($aPTT = 83,4-110,8 \text{ sec}$) και φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης ($PT = 11,2-13,8 \text{ sec}$).

Μελέτες μίξης πλάσματος του ασθενούς με πλάσμα φυσιολογικών δοτών απέτυχαν να διορθώσουν το $aPTT$ μετά από επώαση στους 37°C για 2 ώρες, παρέχοντας την ένδειξη για παρουσία ανασταλτή ενός παράγοντα της πήξης. Στον υπόλοιπο έλεγχο που ακολούθησε, τα επίπεδα του παράγοντα VIII βρέθηκαν 1% και ο ανασταλτής του παράγοντα VIII προσδιορίστηκε σε 20 μονάδες Bethesda, επιβεβαιώνοντας έτσι την ύπαρξη επίκτητης αιμοφιλίας. Το ινωδογόνο, τα D-dimers, το αντιγόνο του παράγοντα von Willebrand και η δραστικότητα του συμπάροντα ριστοσετίνης βρέθηκαν αυξημένα, ενώ τα επίπεδα των παραγόντων IX, XI, XII και XIII ήταν φυσιολογικά.

Τα D-dimers αποτελούν τα προϊόντα διάσπασης του δικτυωτού ινώδους, το οποίο έχει σταθεροποιηθεί με τη δράση του παράγοντα XIII. Αυτός ο παράγοντας διασταυρώνει τα E-στοιχεία σε δύο D-στοιχεία και αυτό αποτελεί το τελικό βήμα στη γένεση ενός θρόμβου.

Οι επανειλημμένα αυξημένες τιμές των D-διμερών, όπως επίσης του ινωδογόνου και του vWAG αποδίδονται σε ψευδώς θετική αύξηση, καθώς είναι γνωστό πως τα επίπεδα αυτών των παραγόντων μπορούν να αυξηθούν με το τραύμα, τη λοίμωξη ή άλλη οξεία φάσης διέγερση.

Εξαιτίας της αναιμίας ο ασθενής υποβλήθηκε σε στεφανιαία παρακέντηση. Η αναρρόφηση ήταν δυσχερής και τα μυελικά στοιχεία αραιά. Παρόλα αυτά παρατηρήθηκαν συγκύτια νεοπλασματικών κυττάρων και κατά τύπους sea-blue ιστιοκύτταρα.

Στη διάρκεια της νοσηλείας του ο ασθενής αντιμετωπίστηκε αρχικά με χορήγηση βιταμίνης K, πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος και συμπυκνωμένων ερυθρών, χωρίς καμία διόρθωση στον παρατεταμένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστικής. Την 6^η ημέρα της νοσηλείας του τέθηκε σε αγωγή με υψηλές δόσεις κορτιζόνης. Αιφνιδίως όμως, την 8^η ημέρα, και χωρίς να αναμένεται από την κλινική του κατάσταση, ο ασθενής παρουσίασε εικόνα μη καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος και απεβίωσε παρά τις προσπάθειες ανάταξης.

Συζήτηση

Οι επίκτητοι ανασταλτές των παραγόντων πήξης

είναι αντισώματα, τα οποία στρέφονται και αδρανοποιούν μερικώς ή πλήρως πρωτεΐνες του συστήματος πήξης. Οι πιο συχνοί αφορούν ανασταλτές του παράγοντα VIII, ενώ έχουν περιγραφεί μεμονωμένες περιπτώσεις έναντι του παράγοντα IX, von Willebrand, V, XI, XIII, II, VII και X.

Η παρουσία αναστολέα έναντι του παράγοντα VIII ή επίκτητη αιμοφιλία A αποτελεί μια νόσο που εμφανίζεται κυρίως στις μεγάλες ηλικίες και εκδηλώνεται σε πάνω από 80% των περιπτώσεων με αιμορραγίες στο δέρμα, μύες, μαλακούς ιστούς και βλεννογόνιες επιφάνειες (όπως επίσταξη, αιμορραγία από το γαστρεντερικό αιματούργια, οπισθοπεριτοναϊκά αιματώματα), ενώ τα αίμαρθρα που είναι τυπικά της συγγενούς ανεπάρκειας του παράγοντα VIII είναι ασυνήθη. Παρόλα αυτά είναι αρκετά δύσκολο να βγάλουμε συμπεράσματα για τη συχνότητα εμφάνισης και την κλινική παρουσίαση αυτής της νόσου, αφού οι περισσότερες από τις βιβλιογραφικές αναφορές είναι αποσπασματικές και περιορισμένες.

Η διάγνωση της επίκτητης αιμοφιλίας A είναι πολλές φορές δύσκολη, επειδή ο ασθενής δεν αναφέρει ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικών επεισοδίων. Έτσι μπορεί να εξετάζεται από αρκετούς ειδικούς και να υποβάλλεται σε διάφορες επικίνδυνες επεμβατικές εξετάσεις πριν την οριστική ολοκλήρωση της διάγνωσης. Η αρχική διαταραχή χαρακτηρίζεται από παρατεταμένο χρόνο μερικής θρομβοπλαστικής και φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης. Μελέτες μίξης του πλάσματος του ασθενούς με φυσιολογικό πλάσμα καθώς και η δοκιμασία Bethesda επιβεβαιώνουν την παρουσία του ανασταλτή έναντι του παράγοντα VIII και ποσοτικοποιούν τον τίτλο του αντισώματος.

Κακοήθεια ανευρίσκεται σε περισσότερους από 12% των ασθενών με επίκτητη αιμοφιλία. Σε μια βιβλιογραφική καταγραφή 41 ασθενών με κακοήθεια και επίκτητο ανασταλτή, το μεγαλύτερο ποσοστό (60%) αφορούσε όγκους συμπαγών οργάνων, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό έπασχε από αιματολογικές κακοήθειες. Ο καρκίνος του προστάτη ήταν η πιο συχνή αιτία, ακολουθούμενος από καρκίνο του πνεύμονα, του παγκρέατος, των νεφρών και άλλων. Ο ιστολογικός τύπος του αδενοκαρκινώματος ανεβρέθηκε στις περισσότερες περιπτώσεις και η διάγνωση της κακοήθειας προηγήθηκε της ανίχνευσης του ανασταλτή στις περισσότερες περιπτώσεις. Σε λίγες (3) περιπτώσεις υπήρξε ταυτόχρονη διάγνωση του ανασταλτή και της κακοήθειας, ενώ σε μια περίπτωση η παρουσία του ανασταλτή προηγήθηκε έως 3 μήνες της διάγνωσης X.A.A.¹ Σε μια άλλη μελέτη προσδιορίστηκε πως η σχέση επίκτητης αιμοφιλίας και συμπαγών όγκων αφορούσε κυρίως ηλικιωμένους άνδρες (μέση ηλικία εμφάνισης 69 έτη), ενώ δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με την διασπορά της κακοήθειας (τοπικός ή μεταστατικός όγκος) ή τον ιστολογικό τύπο του νεοπλασματος. Επιπλέον σχολιάζεται πως η υψηλότερη επίπτωση του καρκίνου του προστάτη και του πνεύμονα μπορεί απλώς να αντανakλά την υψηλότερη συχνότητα αυτών των όγκων στο γενικό πληθυσμό.²

Η ύπαρξη κακοήθειας στο περιστατικό της μελέτης αποκαλύφθηκε από την παρουσία νεοπλασματι-

κών κυττάρων, υπό μορφή συγκυτίων, στη στερνική παρακέντηση. Αποτελεί κατά τ' άλλα ένα τυχαίο εύρημα, η πρωτοπαθής εστία του οποίου παρέμεινε αδιευκρίνιστη, εξαιτίας του αιφνίδιου θανάτου του ασθενούς. Η νεοπλασματική διήθηση του μυελού αποτελεί συνήθως μια προχωρημένη εκδήλωση κακοήθων νοσημάτων με διάχυτη εντόπιση, πιο συχνά καρκίνου του προστάτη και του μαστού και λιγότερο συχνά καρκίνου του πνεύμονα, του εντέρου, του θυρεοειδούς και του νεφρού. Συνοδεύεται από αιματολογικές διαταραχές μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας ή λευκοερυθροβλαστικής αντίδρασης, αλλά σπάνια ο μυελός μπορεί να διηθείται από ένα νεόπλασμα χωρίς εμφανείς ανωμαλίες στις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους, στο σπινθηρογράφημα οστών, στο βιοχημικό προφίλ ή στις αιματολογικές παραμέτρους. Η διάγνωση της νεοπλασίας στον ασθενή αποτέλεσε όπως φαίνεται ένα κατά τ' άλλα τυχαίο εύρημα σε μια ήδη μεταστατική νόσο. Γενικά νεοπλάσματα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας αντιπροσωπεύουν μια συνηθισμένη κατάσταση της κακοήθους διεργασίας. Όμως νεοπλάσματα αγνώστου πρωτοπαθούς που εμφανίζονται ως μεταστάσεις στο μυελό των οστών αναφέρονται σπάνια. Σε μια καταγραφή 11.820 δειγμάτων οστικών βιοψιών σε μια 15ετή περίοδο αποκαλύφθηκαν μόνο 25 περιπτώσεις διήθησης από νεόπλασμα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας.³

Από την άλλη πλευρά, η αυτόματη ανάπτυξη ανασταλτών έναντι του παράγοντα VIII σε ασθενείς με ήδη διαγνωσμένο κακόηθες νόσημα δημιουργεί μια κατάσταση αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης στον ασθενή. Όμως τόσο η κακοήθης νόσος όσο και η χημειοθεραπεία που χορηγείται μπορεί να ευθύνονται για τα αιμορραγικά επεισόδια, με αρκετούς εκλυτικούς μηχανισμούς, που περιλαμβάνουν θρομβοκυτοπενία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ινωδόλυση, μείωση των βιταμινω-Κ εξαρτώμενων παραγόντων και διασπορά του όγκου στα αγγεία. Ως εκ τούτου, επιβάλλεται αυξημένη υπόνοια για την πιθανότητα ύπαρξης και προσεκτική ερμηνεία των εργαστηριακών ευρημάτων ώστε να μη διαφύγει της διάγνωσης η παρουσία επίκτητου ανασταλτή έναντι του παράγοντα VIII. Η ασφαλής αναγνώριση θα βοηθήσει στον κατάλληλο χειρισμό για ν' αυξηθούν τα επίπεδα του παράγοντα VIII και να ελεγχθεί η εστία της αιμορραγίας.

Η σχέση αντισώματος έναντι του παράγοντα VIII και κακοήθειας μπορεί να είναι απλώς συμπτωματική αλλά μπορεί να είναι και αιτιολογική. Αυτό δεν μπορεί να προσδιοριστεί με σαφήνεια εξαιτίας της έλλειψης συστηματικών μελετών. Η στενή χρονολογικά συσχέτιση μεταξύ της διάγνωσης της κακοήθειας και της ανάπτυξης του ανασταλτή αποτελεί ένα ισχυρό επιχείρημα πιθανής σύνδεσής τους. Μπορεί όμως μια κακοήθεια να ενεργοποιήσει και να πολλαπλασιάσει αυτο-αντιδραστικούς κλώνους κυττάρων;

Είναι γνωστό πως αρκετοί συμπαγείς όγκοι και κυρίως αιματολογικές κακοήθειες σχετίζονται με την ανάπτυξη αυτοάνοσων εκδηλώσεων, όπως είναι η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και η αυτοάνοση θρομβοπενία. Η παρουσία ενός ανώμαλου κλώνου κυττάρων μπορεί να παράγει ένα μεταλλαγμένο μό-

ριο παράγοντα VIII ή να δημιουργεί διαταραχή στην αντιγόνο-παρουσιαστική διαδικασία ή να προκαλεί αλλαγές στον αριθμό ή στη λειτουργία των CD4-θετικών κυττάρων ή των υποδοχέων των T-κυττάρων ή να διαταράσσει τη λειτουργία μεταξύ B και T κυττάρων ή των T-κατασταλτικών κυττάρων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντισωμάτων που στρέφονται έναντι της ηκτικόλογικής δραστηριότητας του παράγοντα VIII.⁴

Μελέτες κινητικής των αυτοαντισωμάτων έναντι του παράγοντα VIII έχουν δείξει μια μη-γραμμική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης του αντισώματος και της υπολειπόμενης δραστηριότητας του παράγοντα VIII. Ακόμα δηλαδή και όταν ο τίτλος του ανασταλτή είναι υψηλός, μπορεί να ανιχνευθεί υπολειπόμενη αντιγονική δραστηριότητα του παράγοντα VIII, παρά την ύπαρξη αυτών των αυτοαντισωμάτων σε μεγάλη συγκέντρωση. Τα αυτοαντισώματα που επιδεικνύουν αυτό το σύνθετο τύπο κινητικής ονομάζονται αντισώματα τύπου II. Αντίθετα, τα περισσότερα από τα αλλο-αντισώματα που βρίσκονται σε ασθενείς με αιμοφιλία A αδρανοποιούν τον παράγοντα VIII σε γραμμική συσχέτιση με τη συγκέντρωση του αντισώματος. Τα αντισώματα που εμφανίζουν αυτό τον τύπο γραμμικής συσχέτισης ονομάζονται αντισώματα τύπου I.

Η παρουσία sea-blue ιστιοκυττάρων στο μυελό-γραμμα αποτέλεσε ένα επιπλέον εύρημα σ' αυτόν τον ασθενή. Τα sea-blue ιστιοκύτταρα αντιπροσωπεύουν μακροφάγα των οποίων το κυτταρόπλασμα περιέχει μεγάλα λυσοσωματικά κοκκία γεμάτα λιπίδια, τα οποία προσλαμβάνουν βαθύ μπλε χρώμα στη χρώση Wright-Giemsa. Έχουν περιγραφεί στο μυελό σε λυσοσωματικά νοσήματα αποθήκευσης λιπιδίων (v. Gaucher, v. Niemann-Pick), σε καταστάσεις που συνοδεύονται από υψηλό ποσοστό ενδομυελικού θανάτου όπως Χ.Μ.Λ., αυτοάνοση ουδετεροπενία, Ι.Θ.Π., Μ.Δ.Σ., λέμφωμα, σπογγιοειδή μυκητίαση και μυελοϊνωση, σε παρεντερική διατροφή μακράς διάρκειας με λιποειδή γαλακτώματα και ως ιδιοπαθές, το οποίο αποτελεί μια καλοήγη νόσο που χαρακτηρίζεται από σπληνομεγαλία, θρομβοπενία και πορφύρα. Το περιστατικό της μελέτης αποτελεί την πρώτη περιγραφή sea-blue ιστιοκυττάρωσης που ανιχνεύεται σε νεοπλασματική διήθηση του μυελού. Φαίνεται πως η παρουσία των κακοήθων κυττάρων δημιούργησε μια αυξημένη τελικά ιστιοκυτταρική δραστηριότητα του μυελού, η οποία οδήγησε στην εμφάνιση των sea-blue ιστιοκυττάρων. Πιθανολογείται ακόμα ότι στην εμφάνιση αυτών των κυττάρων συνέβαλε και η μεγάλη αιμορραγική διάθεση του ασθενούς.

Η θεραπεία της επίκτητης αιμοφιλίας αποβλέπει σε δύο στόχους: την επίσχεση ή τον περιορισμό των αιμορραγικών εκδηλώσεων και την εκρίζωση των αντισωμάτων. Η επίτευξη του πρώτου στόχου, ο οποίος είναι περισσότερο απειλητικός για τη ζωή του ασθενούς εξαρτάται από τον τίτλο του ανασταλτή, αν και η κλινική εικόνα φαίνεται να σχετίζεται φτωχά μαζί του⁵. Σε περιπτώσεις με χαμηλό τίτλο ανασταλτή (< 5 Bethesda units [BU]) μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε συμπυκνωμένο παράγοντα FVIII μόνο ή σε συνδυασμό με δεσμοπρεσσίνη. Όταν ο τίτλος του ανασταλτή είναι πάνω από 5 BU/mL ή

σε ασθενείς που δεν απαντούν στον παράγοντα VIII χορηγούμε χοίρειο παράγοντα VIII, ο οποίος έχει μειωμένη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με τα αντισώματα του ανθρώπινου παράγοντα VIII. Τα σύμπλοκα προθρομβίνης που περιέχουν ενεργοποιημένους παράγοντες πήξης (VIIa, IXa, Xa και θρομβίνη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο της αιμορραγίας όταν δεν υπάρχει παράγοντας VIII. Στη θεραπεία των οξέων αιμορραγικών επεισοδίων έχει αποδειχθεί ασφαλής και αποτελεσματική η χρήση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VII (rFVIIa). Σε περιπτώσεις με υψηλό τίτλο ανασταλτή και απειλητική αιμορραγία μπορεί να εφαρμοστεί θεραπευτική πλάσμαφαίρεση ή μέθοδοι ανοσοπροσρόφησης των αντισωμάτων πριν τη χορήγηση των παραγόντων.¹⁰

Για την εξάλειψη των αντισωμάτων χρησιμοποιείται ανοσοκατασταλτική αγωγή. Όμως σε πάνω από το 1/3 των ασθενών οι ανασταλτές εξαφανίζονται αυτόματα και κυρίως όταν βρίσκονται σε χαμηλό τίτλο (< 5 BU/mL) ή σχετίζονται με τη χορήγηση φαρμάκων ή την ύπαρξη εγκυμοσύνης. Επιπλέον ο τίτλος του ανασταλτή δεν συσχετίζεται στενά με την κλινική εικόνα της νόσου και έτσι δεν μπορεί να αποτελεί κριτήριο θεραπείας.⁵ Αν και μπορεί να συμβεί αυτόματη εξάλειψη των αντισωμάτων, είναι σκόπιμο να χορηγείται ανοσοκατασταλτική αγωγή για την καταπολέμησή τους σε όλους τους ασθενείς με επίκτητη αιμοφιλία, ώστε να μειωθεί όσο το δυνατόν ο χρόνος έκθεσης σε κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Στις περιπτώσεις αυτές έχουν δοκιμαστεί κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, βινκριστίνη, ανοσοσφαιρίνες, κυκλοσπορίνη, ιντεφερόνη-α και πιο πρόσφατα Rituximab, ένα αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα. Όσοι ασθενείς έχουν χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων ή πρώιμα στάδια κακοήθειας είναι πιο πιθανό να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά.¹ Σε μια μελέτη με επιτυχούς θεραπείας της επίκτητης αιμοφιλίας με ανοσοκατασταλτική αγωγή, ο μέσος χρόνος για τη πλήρη εξάλειψη των ανασταλτών έναντι του παράγοντα VIII ήταν 12 εβδομάδες⁶, ενώ σε μια άλλη μελέτη η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 9 μήνες.⁷

Ο ασθενής της μελέτης μας δεν παρουσίαζε μείζονες αιμορραγικές εκδηλώσεις και έτσι δεν έγιναν θεραπευτικές παρεμβάσεις για τον χειρισμό της αιμορραγίας. Όσον αφορά την εξάλειψη των αυτοαντισωμάτων, τέθηκε αρχικά σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών χωρίς να καταστεί δυνατή η επανέκτηση εξαιτίας αιφνίδιου θανάτου.

Η θνητότητα της επίκτητης αιμοφιλίας είναι υψηλή με την πλειονότητα των θανάτων να συμβαίνουν μέσα στις πρώτες εβδομάδες της εμφάνισης (8-22%).⁸ Σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών με επίκτητη αιμοφιλία, η αιμορραγία αποτέλεσε την αιτία θανάτου σε 9% από αυτούς. Πρώιμοι-μέσα στην πρώτη εβδομάδα θάνατοι αφορούσαν κυρίως αιμορραγίες από το γαστρεντερικό και τους πνεύμονες, ενώ αργότεροι θάνατοι οφείλονταν κυρίως σε ενδοκρανιακές και οπισθοπεριτοναϊκές αιμορραγίες. Και όπως διαπιστώθηκε στην ίδια μελέτη τα μοιραία αιμορραγικά επεισόδια δε σχετίστηκαν με τα επίπεδα του παράγοντα VIII ή τον τίτλο του ανασταλτή κατά την αρχική εκτίμησή.⁹

Το ενδεχόμενο αιμορραγίας ως αιτία θανάτου δεν τεκμηριώθηκε στον ασθενή της μελέτης μας, εξαιτίας της απουσίας εμφανών εκδηλώσεων και νεκροτομικής εξέτασης. Η αιφνίδια εξέλιξη και η έλλειψη άλλης υποκείμενης αιτίας τοποθετούν την πιθανότητα αιμορραγίας σε υψηλή θέση και προειδοποιούν για την έγκαιρη προσπάθεια αποτελεσματικής παρέμβασης. Αιμορραγικά φαινόμενα σε υγιείς ή μη ασθενείς οφείλουν να θέτουν σε υποψία τον γιατρό για την παρουσία επίκτητων ανασταλτών, να κατευθύνουν στη διαγνωστική σκέψη προς την ταχεία επιβεβαίωση και να προσανατολίζουν έγκαιρα προς την άμεση αντιμετώπισή τους.

ABSTRACT

Acquired haemophilia is a rare complication, which is due to antibodies mainly against coagulation factor VIII. It is often identified in healthy people, while approximately 10% of the patients suffer from malignant diseases. This article refers to an interesting case, where an acquired inhibitor against factor VIII has been developed on the grounds of generalized neoplasm without obvious primary site and clinical picture. In addition to that, it is the first time that neoplastic bone marrow infiltration is combined with the presence of sea-blue histiocytes and this finding is probably related to the particular behaviour of neoplastic process. Eventually, the sudden death of the patient without a pre-existent causative agent may be explained by the increased burden of the disease and the unforeseen haemorrhagic predisposition; both of these conditions are anyway related to increased possibility of complications and fatal incidents.

Key words: acquired inhibitor, neoplasia, sea-blue histiocytes

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sallah S. Inhibitors against Factor VIII in Patients with Cancer. Analysis of 41 Patients. *Cancer* 2001; 91(6):1067-1074.
2. Hauser I. Solid Tumors and Factor VIII Antibodies. *Thromb Haemost* 1999;82:1005-7.
3. Ringenber QS. Tumors of unknown origin in the bone marrow. *Arch Intern Med* 1986;146(10):2027-8.
4. Sallah S. Acquired Hemophilia in Patients with Hematologic Malignancies. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:730-734.
5. Bossi P. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med* 1998;105:400-8.
6. Shaffer L. Successful Treatment of Acquired Hemophilia with Oral Immunosuppressive Therapy. *Ann Int Med* 1997; 127(3):206-209.
7. Huang Y-W. Acquired factor VIII inhibitors in non-haemophilic patients: clinical experience of 15 cases. *Haemophilia* 2004; 10:713-721.
8. Green D. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45(3):200-3.
9. Collins P. 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):1870-1877.
10. Franchini M. Acquired Hemophilia A: A Concise Review. *Am J Hematol* 2005; 80:55-63.

