

Förvärvad hemofili – förbisedd åkomma med hög morbiditet



EVELINA QVIST, med kand, Hälsovetenskapliga fakulteten, Linköpings universitet, Linköping
LEIF ENQUIST, överläkare, medicinkliniken, Sjukhuset, Värnamo

LILIAN TENGBORN, docent, överläkare, Koagulationscentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
lilian.tengborn@med.lu.se

Det har nu gått 13 år sedan Arne Lindgren och medarbetare i Läkartidningen presenterade elva fall av förvärvad hemofili diagnostiserade på Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg [1]. Förvärvad hemofili är ett ovanligt tillstånd som är viktigt att känna till. Det kan debutera i många skepnader, och det är lätt att förbise diagnosen. Med anledning av ett nyligen diagnostiserat fall vill vi gärna återigen fästa uppmärksamheten vid den ovanliga och allvarliga sjukdom förvärvad hemofili.

Fallbeskrivning

Fallet rör en 78-årig man som 1999 opererades för rektal cancer utan ökad blödning pre- eller postoperativt. Hypertoni, hjärtsvikt och sviter efter en smärre stroke 1999 har gett en viss personlighetsförändring. Patienten steroidbehandlades i maj 2003 för polymyalgia rheumatica. Han har lättare astma.

Den 22 januari 2009 sökte han akut på grund av svullnad och ömhet i benen. Utbredda hematom på låren och vänster arm förelåg (Figur 1). Hb var 114 g/l, leukocyter $12,7 \times 10^9/l$, differentialräkning u a, trombocyter $363 \times 10^9/l$, APT-tid 83 s, PK(INR) 1,0 och CRP 30 mg/l. Mannen lades in på medicinavdelning för utredning och behandling. Misstanke om djup ventrombos föranledde ultraljudsundersökning av vänster ben, som visade tromboflebit. Hb sjönk de närmast följande dagarna till som lägst 82 g/l. T Asasantin Retard seponerades. Patienten fick SAG-blod och T Cyklokapron.

På grund av förlängda APT-tider (82–94 s) och nytillkomna till synes spontana, uttalade hematom kunde förvärvad hemofili starkt misstänkas, och prov taget den 30 januari skickades för specifika koagulationsanalyser.

Praktiska problem

Transporttiden räknat från det att blodprovet tas till dess att det kommit koagulationslaboratoriet tillhanda kan bli ganska lång i vårt land. Bland annat beror detta på laboratoriets anvisningar att plasma för koagulationsanalyser ska skickas i kolsyreis. Hemortslaboratoriet har ofta inte möjlighet att skicka frysta prov mer än en gång per vecka. (För antikroppsbestämningen behöver provet dock inte skickas fryst.) Det kan därför vara bra att veta att laboratorier på större sjukhus kan göra »screeningstestning med APT-tidsmätning« efter tillsats av normalplasma och med olika inkubationstider [se beskrivning i ex 2].

På koagulationslaboratoriet testas i första hand faktor (F) VIII när det rör sig om patienter med blödningssymtom och lång APT-tid eftersom misstanken om förvärvad hemofili A är stark och därför att det nästan alltid rör sig om antikroppar mot FVIII. Om FVIII-värdet är lågt är nästa steg antikroppsbestämning för att konfirmera att antikropparna riktar sig specifikt mot FVIII; resultatet uttrycks i Bethesdaenheter



Figur 1. Utbredda hematom av olika ålder.

(BE). (BE är en arbiträr enhet: 1 BE = den mängd antikroppar som neutraliserar 50 procent av FVIII (eller annan koagulationsfaktor) i en 1:1-blandning av patientens plasma och normalplasma efter två timmars inkubation.)

Koagulationsutredningen på vår patient visade sänkt nivå av FVIII på 0,10 kIE/l (referensvärde 0,50–2,00) och anti-FVIII-antikroppar på 2,0 BE (referensvärde <0,4), vilket är att betrakta som en låg titer. Telefonsvar angående diagnosen förvärvad hemofili A lämnades samma dag som proven anlände och analyserna gjordes, vilket var den 6 februari.

FVIII-antikroppars egenskaper

FVIII-antikropparna är oftast av typen IgG4, subklass kappa, lätta kedjor. De viktigaste antigena epitopena på FVIII-molekylen är lokaliserade i A2- och C2-domänerna (Figur 2). Bundna antikroppar blockerar bindningen av FVIII till fosfolipider, von Willebrand-faktorn och FVIII-molekylens samverkande faktorer.

Autoantikropparna vid förvärvad hemofili A följer typ II-inaktiveringsmönstret, vilket betyder att FVIII-aktiviteten

SAMMANFATTAT

Screeninganalyser vid normal blödning omfattar Hb, leukocyter, trombocyter, APT-tid och PK(INR) och vid operation/trauma även fibrinogen.

Om nytillkommen onormal blödning och isolerad APT-tidsförlängning konstateras bör man ha förvärvad hemo-

fil i åtanke.

Vid misstanke om förvärvad hemofili ska kontakt tas med jourläkare vid klinisk koagulationsenhet.

Patienter med förlängd APT-tid och blödningsanamnes ska genomgå specifik koagulationsutredning.

neutraliseras ofullständigt. Detta innebär att patienter med hög halt av anti-FVIII ändå kan ha mätbar FVIII-nivå. Det är därför svårt att bedöma den kliniska svårighetsgraden på basis av antikroppstitern och faktornivån – i motsats till situationen vid alloantikroppar hos patienter med medfödd hemofili och inhibitorer. Alloantikroppar följer typ I-kinetiken med fullständig inaktivering i ett linjärt förhållande mellan antikroppstitern och FVIII-aktiviteten, dvs om patienten har antikroppar mot FVIII så är också hans FVIII-nivå noll.

Vid förvärvad hemofili riktas autoantikropparna i de flesta fall mot FVIII, men det kan också bildas antikroppar mot andra koagulationsfaktorer inklusive FXIII, som är svårare att diagnostisera, eftersom FXIII inte medbestäms i vare sig APT-tid eller PK(INR).

Kliniska symtom

De kliniska symtomen skiljer sig inte i olika publikationer om förvärvad hemofili. Det rör sig alltså om patienter som tidigare i livet inte haft ökad blödningsbenägenhet men som plötsligt får onormala blödnings. Allra vanligast är utbredda ytliga utgjutningar eller smärtsamma muskelhematom, där blödning i m iliopsoas är mest fruktad. Blödning i gastrointestinalkanalen är ett annat allvarligt tillstånd liksom blödning intrakraniellt. Ledblödnings är ovanliga, till skillnad från situationen vid medfödd hemofili.

Förvärvad hemofili – skydda patienten!

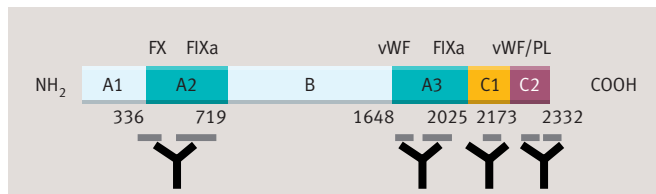
Vid förvärvad hemofili är det viktigt att med olika enkla åtgärder skydda patienten från onödiga blödnings, tex genom att lägga tryckförband efter venprovtagningar samt genom att vara varsam vid undersökningar. Patienterna ska givetvis inte ha ASA/NSAID och inte heller dextran. Intramuskulära injektioner ska inte ges. Nedkylning av områden som blivit utsatta för slag och stöt kan minska hematomens utbredning. Det allra viktigaste är dock att se till att patienten inte opereras utan stark indikation och inte utan noggranna förberedelser med hjälp av hemofiliexpertis.

Incidens och »associerade« sjukdomar

Vår patient hade således utvecklat förvärvad hemofili A, en sällsynt åkomma med hög morbiditet. Det finns ett stort antal publikationer om denna sjukdom, de flesta med endast få patienter. Ett betydelsefullt arbete har gjorts av dr Peter Collins, Cardiff, som koordinerat, samlat in och bearbetat material från i princip alla patienter med förvärvad hemofili A diagnostiserade i England och Wales under en tvåårsperiod med start 2001 [3]. Genom detta omfattande arbete med ett representativt patientmaterial har vi fått ökad kunskap om bla incidens, samtida sjukdomar, behandlingskrävande blödningsar och val av immunsuppressiv behandling. Detta material får betraktas som fritt från snedfördelning, vilket är i motsats till andra publikationer om förvärvad hemofili, där oftast mer utvalda fall presenteras.

Materialet består av 172 patienter (Tabell I), och med en befolkning på 58 miljoner ger detta en incidens på 1,48 patienter per miljon och år. Under några år har vi försökt göra en uppskattning hur »bra« vi i Sverige och Norden är på att diagnostisera förvärvad hemofili. Under en femårsperiod diagnostiserades vid de nordiska hemofilicentra ca 90 patienter. Detta ger en incidens på 0,72 per miljon och år, vilket talar för ett stort mörkertal!

Vår patient var vid insjuknandet i relativt hög ålder, nära 80 år. Han hade en rad olika åkommor, bla polymyalgia rheumatica, och här kan det finnas ett samband med förvärvad hemofili liksom med andra autoimmuna sjukdomar. Han hade ock-



Figur 2. Antikropparnas bindningsställen på FVIII-molekylen. Siffrorna anger aminosyrornas position. PL = fosfolipid. Från docent Jan Astermark, Koagulationscentrum, Universitetssjukhuset MAS.

TABELL I. Könsfördelning, ålder och samtidig diagnos vid insjuknandet i förvärvad hemofili.

	Delgado et al [4]	Collins et al [3]	Lindgren
Patientantal	234	172	72
Män/kvinnor, procent	45/55	43/57	49/51
Ålder, median (variationsvidd)	64 (8–93)	78 (2–98)	75 (30–91)
Post partum, antal (procent)	34 (15)	3 (2)	4 (6)
Malignitet, antal (procent)	43 (18)	22 (14)	17 (24)
Autoimmun sjukdom, antal (procent)	22 (9)	25 (17)	33 (44)

sa en tumörliknande förändring på tungan. Cancersjukdomar är inte heller ovanligt (se nedan) varför viss malignitetsutredning rekommenderas. Vår patient remitterades till örönmotagningen för bedömning. Biopsi togs den 3 februari, och senare PAD visade skivepitelcancer.

Två större patientmaterial har publicerats de senaste åren, dels det tidigare nämnda av Collins et al [3], dels en metaanalys av Delgado et al [4], omfattande 20 studier bestående av mellan 5 och 34 patienter, sammanlagt 234 patienter. En del karakteristika återfinns i Tabell I tillsammans med ett svenskt opublicerat material av patienter diagnostiserade mellan 1968 och 2001, se nedan. Som framgår av Tabell I var medianåldern betydligt högre i det brittiska patientmaterialet än i metaanalysmaterialet.

I inte mindre än 63 procent av fallen i det brittiska materialet kunde ingen annan diagnos påvisas. Tre kvinnor (2 procent av det totala materialet) hade utvecklat förvärvad hemofili post partum, vilket kan jämföras med 15 procent i materialet framtaget som metaanalys, något som pekar på att det ofta rapporteras endast om speciella fall. 17 procent i det brittiska materialet hade en autoimmun sjukdom, jämfört med 9 procent i metaanalysmaterialet. Även läkemedel som antibiotika, psykofarmaka och immunmodulerande läkemedel (interferon- α , fludarabin) kan leda till utveckling av förvärvad hemofili. Cirka 15–20 procent av patienterna hade samtidigt en malign sjukdom, antingen en hematologisk malignitet eller en solid tumör. Sambandet med hematologisk sjukdom, speciellt lymfoproliferativ, går i linje med sambandet med autoimmuna fenomen, som ju inte är ovanliga vid förvärvad hemofili. Däremot råder det delade meningar om huruvida solida tumörer i vissa fall kan ge upphov till förvärvad hemofili [4].

Det totala svenska patientmaterialet

Det totala svenska materialet med förvärvad hemofili diagnostiserat i Stockholm, Uppsala, Göteborg och Malmö mel-

TABELL II. Utfallet efter immunsuppressiv terapi med prednisolon respektive prednisolon + cytostatika i patientmaterialet från England och Wales [3]. CI = konfidensintervall.

	Prednisolon enbart	Prednisolon + cytostatika samtidigt
Antal patienter	34	45
Fullständig remission, antal (procent)	26 (76)	35 (78)
Mediantid från insatt behandling till fullständig remission, dagar (95 procents CI)	49 (31–62)	39 (34–57)
Döda, totalt antal (procent)	18 (47)	18 (38)
Mediantid från diagnos till död, dagar (95 procents CI)	767 (148–1 122)	975 (526–1 176)

lan åren 1968 och 2001 samlades in av Arne Lindgren (1953–2004). Tyvärr hann han inte sammanställa det fullständigt innan han gick bort i alltför unga år. Materialet omfattade 72 patienter, varav 60 hade någon form av annan sjukdom vid diagnostiken av hemofili. Sålunda hade tex 17 patienter sammanlagt 21 tumördiagnoser. Hos 33 patienter kunde autoimmun sjukdom påvisas, vanligast var polymyalgia reumatica (14), reumatoid artrit och hypotyreoos (vardera 4). 5 patienter hade hudsjukdomar (psoriasis, pemfigoid), 9 hade tablett- eller insulinbehandlad diabetes mellitus, 6 ledvärk UNS (vissa steroidbehandlade) och 5 fick långvarig antibiotikabehandling (osteomyelit, bensår).

Behandling vid ingrepp och akuta blödningar

På vår patient togs alltså biopsi från tungan. Peroperativt uppstod en svårstillad blödning som krävde suturering i narkos. Under de följande dagarna blödde patienten i perioder diffust från tungan. Han fick injektion med Octostim och T Cyklokapron. Tio dagar efter biopsin fick han en mer svårstillad blödning, som initialt behandlades med resuturering och injektion med NovoSeven 7,2 mg, med god effekt. Uppföljning gavs med injektion med Haemate (som innehåller både FVIII och von Willebrand-faktor) 10 och 11 mars med tre doser à 3 000 IE. Det kan tilläggas att patienten under hela tiden hade T Cyklokapron.

Behandlingen av patienter med förvärvad hemofili ska ske i samråd med koagulationsspecialister. Många gånger är det mest rationellt att patienten vårdas på hemortssjukhuset, men om man tex vill ha stöd av specifika laboratorieanalyser är problemen uppenbara. APT-tid, Hb och det kliniska förloppet får då vägleda behandlingen.

En biopsi är naturligtvis ett mycket litet ingrepp men avspeglar betydelsen av en normal hemostas. Ingrepp, även smärre sådana som biopsier och endoskopier, ska – om det finns indikation för sådana – göras under skydd av lämpliga hemostatika. Vid låg halt av antikroppar mot FVIII på högst 5–10 BE är förmodligen FVIII-koncentrat den effektivaste behandlingen. Dessutom kan effekten mätas laboratoriemässigt. För övrigt kan de aktiverade faktorkoncentraterna Feiba och NovoSeven användas vid moderata till svåra blödningar efter konsultation med koagulationsspecialist. Dessa preparat torde i princip ha likvärdig effekt [5–7], och vid svår bemästrade blödningar kan de eventuellt kombineras. Vid användning av aktiverade preparat finns en, om än ringa, risk för trombosutveckling.

Plasmaferes är ingen användbar behandlingsmetod vid akuta blödningar. Desmopressin kan övervägas vid lindriga blödningar hos patienter som har en mätbar FVIII-nivå; biverkningarna i form av vätskeretention och blodtryckssänkning hos denna vanligen äldre patientgrupp är emellertid viktiga att beakta. Tranexamsyra kan användas lokalt eller systemiskt som tilläggsbehandling. Systemisk behandling bör undvikas i samband med Feiba på grund av trombosris-

ken. Lokala hemostatika, exempelvis Floseal (gelatin + trombin) och Tisseel Duo Quick (trombin + fibrinogen), är ofta effektiva vid svårstillade, ytliga blödningar.

I händelse av nödvändig kirurgi måste den ske i nära samarbete mellan koagulationsspecialist och kirurg med goda kunskaper om hemostas. Exempelvis kan fasciotomi ibland undvikas genom kraftfull hemostatisk behandling.

Mortaliteten i samband med akuta blödningar anges i metaanalysstudien [4] till 20 procent men i den brittiska studien [3] till endast 9 procent. Denna skillnad kan vara ett uttryck för att det förstnämnda materialet inte är helt representativt, i motsats till det brittiska, som inte är selekterat. Metaanalysmaterialet är publicerat 2003, vilket är det år då de brittiska materialet började samlas in, och möjligen kan skillnaden i tid spela in genom att medvetenheten och kunskapen om handläggningen successivt ökat genom åren.

Immunsuppressiv terapi

Den starka misstanken om diagnosen förvärvad hemofili hos vår patient gjorde att hematologkonsult redan den 2 februari startade med T Prednisolon 60 mg per dygn (vikt 70 kg). Patienten blev efter någon vecka allt mer aggressiv och uppträdde hotfullt mot personalen. Steroidpsykos misstänktes, och prednisolondosen reducerades kraftigt. DT hjärna den 11 februari var u a, men en ny undersökning fem dagar senare påvisade ett subduralhematom med en medellinjeöverskjutning på 3 mm, vilket kan ha bidragit till personlighetsförändringen. Medicinering med Haemate återinsattes. Senare DT-kontroller visade långsam regress, och kirurgisk evakuering kunde undvikas.

Prednisolonbehandlingen hade dock god effekt på APT-tiden, som var normal från och med 7 mars. FVIII har legat på normala nivåer i tillsända prov från och med 10 mars; senast 16 juni var värdet 1,97 kIE/l. Prednisolonet har successivt trappats ut, och den sammanlagda behandlingstiden blev fem månader. Således har patienten ganska snabbt gått i remission, och trombocythämmande farmaka har återinsatts. Beträffande skivepitelcanceren på tungan har den strålbehandlats med gott resultat.

Det är angeläget att starta immunsuppressiv terapi (IST) så fort som möjligt efter det att diagnosen är ställd för att eliminera antikroppsaktiviteten. Några randomiserade behandlingsstudier finns inte och låter sig förmodligen inte heller göras på grund av sjukdomens låga incidens. Endast korta fallserier finns publicerade, se sammanfattning av Collins et al [3]. Prednisolon 1 mg per kg kroppsvikt och dygn med eller utan

»Det är angeläget att starta immunsuppressiv terapi (IST) så fort som möjligt efter det att diagnosen är ställd ...«

cyklofosamid 1–2 mg per kg kroppsvikt och dygn är den allra vanligaste första linjens IST.

Delgado et al [4] fann i sin metaanalys att prednisolon medförde att 60–70 procent av patienterna gick i remission, medan kombinationen cytostatika och prednisolon gav remission i 70–80 procent av fallen. Dock ökade inte överlevnaden i cytostatikagrupperna eftersom fler i denna grupp dog i behandlingsrelaterade komplikationer än i steroidgruppen.

Collins et al [3] definierade fullständig remission som normal halt av FVIII, inga inhibitorer samt att prednisolon satts ut alternativt att dosen reducerats till den nivå patienten hade före diagnosen förvärvad hemofili; för resultat se Tabell II. Det ska nämnas att de brittiska kollegerna fritt fick välja modell för IST med vägledning i form av nationella riktlinjer [7]. Bearbetningen av data visade att det inte fanns någon skillnad i mortalitet mellan de två formerna av IST. Utifrån denna populationsstudie torde prednisolon 1 mg per kg kroppsvikt och dygn vara den medicineringsform som bör rekommenderas som förstahandsval, eftersom man då undviker de biverkningar som cytostatika kan medföra.

Resultaten beträffande mediantid till fullständig remission konfirmerade den tidigare rekommendationen att behandla med prednisolon 4–6 veckor med eller utan cytostatika. Om det efter 6–8 veckor inte finns tecken på remission kan övergång till andra linjens IST övervägas med rituximab med eller utan cytostatika, ciklosporin m fl [8].

Återfall

I den brittiska studien [3] noterades återfall hos 20 procent av de patienter som gått i remission bland de 90 patienter som det fanns uppgift om. Tiden från remission till återfall växlade mellan en vecka och 14 månader, vilket understryker betydelsen av långtidsuppföljning av dessa patienter.

Konklusion

Förvärvad hemofili är ett sällsynt tillstånd med nytillkomna onormala blödningar och förlängd APT-tid. Immunsupprimerande behandling med prednisolon 1 mg per kg kroppsvikt

och dygn eventuellt i kombination med cyklofosamid bör inledas så fort diagnosen har säkerställts. Handläggningen av denna patientgrupp ska ske i nära samarbete med koagulationsspecialist. Allmän information om diagnostik och behandling finns tex på <www.koagulationscentrum.umass.se> under Acquired Haemophilia. Nordic Guidelines for Diagnosis and Treatment [2]. Ett paneuropeiskt register, EACH2 (European Acquired Haemophilia A) insamlat åren 2003–2008 innehållande 400 patienter är under bearbetning.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Lindgren A, Stigendal L, Tengborn L. Obetydligt trauma kan ge livshotande blödning. Varierande förlopp hos elva patienter. *Läkartidningen*. 1996;93:4532–6.
2. Koagulationscentrum UMAS. http://www.skane.se/upload/Webbplatser/UMAS/VERKSAMHETER%20UMAS/Koagulationscentrum/Nordic%20guidelines_20090623.pdf
3. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. A 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007;109(5):1870–7.
4. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121:21–35.
5. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemostas*. 1997; 78:1463–7.
6. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibiting bypassing activity. *Haemophilia*. 2004;10(2):169–73.
7. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia*. 2007; 13(5):451–61.
8. Hay CR, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Keeling DM. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHDO). *Br J Haematol*. 2000;111(1):78–90.
9. Hay CR, Brown SA, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Br J Haematol*. 2006;133: 591–605.

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

Annonsera efter läkare?

En annons i Läkartidningen ger automatiskt en annons på vår jobbsajt Karriär&Arbete

Utmanande
saklig

Läkartidningen