

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
تأسیس ۱۳۳۸، شماره ۵۳ (۱۳۸۱)، صفحه ۶۵

گزارش اولین بیمار غیر هموفیلی با آنتی بادی اکتسابی ضد فاکتور VIII

دکتر جمال عیوضی ضیائی^۱ دکتر زهره صنعت^۲

خلاصه

زمینه تحقیق: آنتی بادی فاکتور VIII حالت نادری می باشد که بصورت اکتسابی در ۱-۲/۰ نفر در هر یک میلیون نفر در سال بروز می کند. اکثر بیماران سن بالاتر از ۶۰ سال دارند. عوامل اتیولوژیک متعدد شناخته شده عبارتند از: بیماریهای اتوایمون، بدخیمیهای خونی و غیر خونی، حاملگی، داروها، عفونتها، ایدیوپاتیک. طیف علایم بیماری متفاوت است و بصورت اکیموزهای متعدد، هماتوم داخل عضله، خونریزی شدید به دنبال جراحی یا تروما که می تواند حیات فرد را تهدید کند، دیده می شود. در این بیماری PTT طولانی، سطح فاکتور VIII کاهش یافته، و تیتراژ آنتی بادی فاکتور VIII افزایش یافته است. بیماران تحت درمان با کورتیکواستروئید، سیکلوفسفامید قرار می گیرند.

معرفی بیمار: بیمار مرد ۷۵ ساله ای می باشد که با اکیموزهای متعدد و تورم زانوی چپ، مراجعه کرده است و در بررسی به عمل آمده PTT طولانی، فاکتور VIII کاهش یافته و تیتراژ بالای آنتی بادی فاکتور VIII مشخص گردید.

بحث و نتیجه گیری: بیمار تحت درمان با پردنیزولون قرار گرفت و در پیگیری بعدی، علایم بالینی و آزمایشگاهی اصلاح گردید. یک ماه بعد از قطع کورتون، PTT مجدداً افزایش یافت و برای بیمار سیکلوفسفامید شروع شد. و بعد از یک ماه PTT بیمار کاهش یافت. این بیمار اولین موردی است که از بخش خون بیمارستان شهید قاضی معرفی می گردد.

کلید واژه ها: آنتی بادی فاکتور VIII، اکیموز، هماتوم داخل عضله

۱- استاد یار گروه داخلی - بیمارستان شهید قاضی طباطبائی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز - نویسنده رابط
۲- متخصص داخلی، فلوی هماتولوژی، انکولوژی - بیمارستان شهید قاضی طباطبائی - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه

آنتی بادی فاکتور VIII یکی از حالات نادر می باشد. ۱۰٪-۵٪ بیماران هموفیلی آلو آنتی بادی فاکتور VIII، مثبت دارند. این آنتی بادی بطور اکتسابی ۱ - ۲/۰ نفر در هر یک میلیون نفر در سال به صورت اتوآنتی بادی بروز می کند (۳-۱). عوامل اتیولوژیک متعددی در تولید آنتی بادی فاکتور VIII موثر می باشد. اکثر بیماران سن بالاتر از ۶۰ سال دارند (۱ و ۲ و ۴). بیماریهای اتو ایمن، شایعترین بیماریهای همراه آنتی بادی فاکتور VIII می باشند و عبارتند از: آرتريت روماتوئید، لوپوس اریتماتوز، سندرم شوگرن (۱-۶). حاملگی در تولید آنتی بادی فاکتور VIII نقش مهمی دارد، اکثراً در اولین حاملگی قبل از زایمان آنتی بادی مثبت می شود و تا ۱۸-۱۲ ماه بعد از زایمان آنتی بادی دیگر قابل اندازه گیری نیست. در حاملگیهای بعدی احتمال مثبت شدن آنتی بادی نادر است (۱-۷ و ۴).

داروهائی که ممکن است باعث تولید آنتی بادی فاکتور VIII شوند عبارتند از: پنی سیلین، آنتی بیوتیکهای سولفا، کلر آمفنیکل، فنی توئین، نیتروفورازون، فنیل بوتازون، کلرپرومازین (۵-۷ و ۱). هموفیلی اکتسابی با بدخیمی هماتولوژیک نیز بروز می کند. این موارد عبارتند از: دیس کرازیهی پلاسما سل، بیماریهای لنفوپرولیفراتیو (CLL) لنفوما شامل لنفوم لنفوبلاستیک با تمایز خوب، لنفوم سلول بزرگ، لنفوم بدخیم، لوسمی حاد لنفوی و هوچکین (۱-۴ و ۵). آنتی بادی فاکتور VIII همراه بدخیمیهای غیر خونی عبارتند از: اسکوآموس سل کارسینومای ریه، کانسر کولون و پانکراس و پروستات و تخمدان، کوردومای بدخیم، هیپرنفروما، و ملانوم بدخیم (۱ و ۳ و ۴). سایر موارد تولید آنتی بادی فاکتور VIII عبارتند از: بیماریهای التهابی روده (۳ و ۵)، آسم همراه با عفونت CMV (۹)، هیپاتیت مزمن C (۴ و ۱۰) و دیابت (۴) هیپرتیروئیدسم (۹) و ترانسفوزیونهای متعدد (۴). در افراد مسن بدون بیماری زمینه ای هموفیلی اکتسابی بدون علت و ایدیوپاتیک دیده می شود (۵-۲). بیماران با علائم خونریزی یا علائم اختلال هموستاز مراجعه می کنند. مورتالیتی ناشی از خونریزی ۲۲٪-۱۰٪ است. (۵ و ۱). هماتوم داخل عضله (خونریزی داخل عضله مشابه علائم DVT می باشد) (۱۱) و هماتوم بافت نرم، هماچوری، خونریزی خودبخودی و غیر قابل کنترل از بینی، اکیموزهای بزرگ و خونریزی از دستگاه گوارش شایع است (۱-۳ و ۷). خونریزی شدید و طولانی بدنبال تروما، عمل جراحی و زایمان بروز می کند و می تواند حیات فرد را تهدید کند (۱ و ۳ و ۵ و ۷).

خونریزی قاعده زبان وزیر زبان که باعث انسداد راههای هوایی فوقانی می شود (۱۲)، خونریزی رتروپریوتون اکثراً کشنده است (۲)، خونریزی اپی دورال (۱۳) نیز گزارش شده است. به دلیل ناشناخته همارتروز در هموفیلی اکتسابی شیوع کمی دارد ولی اگر بروز کند شدت آن نسبت به همارتروز ناشی از هموفیلی A بیشتر است (۱-۳ و ۷). در این بیماران PTT مختل می باشد و فاکتور VIII قابل اندازه گیری نیست. سطح آنتی بادی فاکتور VIII افزایش یافته است. در اکثریت موارد آنتی بادی از نوع IgG مخصوصاً IgG4 و بندرت IgM و IgA می باشد. اولین قدم درمانی بررسی شدت خونریزی و در صورت لزوم استفاده از روشهای مناسب (جراحی) جهت کنترل خونریزی می باشد. در بعضی از موارد خونریزی بصورت خودبخود مخصوصاً بدنبال مصرف پنی سیلین یا زایمان متوقف می شود. در بیمارانی که خونریزی شدید نیست و تیترا آنتی بادی فاکتور VIII پایین است بیماران را پیگیری می کنیم (۳). در خونریزی خفیف از DDAPV (۰/۴ - ۰/۳ μg/Kg) تا حداکثر دوز ۲۴ μg استفاده می کنیم. در اقدامات دندانپزشکی از EACA و کپسول ترانس آمین نیز می توان استفاده کرد. ولی به عنوان یک قانون از مصرف فاکتور VIII باید خودداری کرد. در صورتی که خونریزی شدید یا ادامه دار باشد از مصرف موقت ایمونوگلوبین داخل وریدی با دوز ۱g/kg day به مدت ۲ روز و پلاسما منجمد تازه (FVIII) به مدت ۶ روز می توان استفاده کرد (۱-۴ و ۵ و ۱۵). خط اول درمان کلاسیک استفاده از کورتیکواستروئید با دوز ۱/۵ mg/kg day به مدت ۳ تا ۶ هفته است که ۵۰٪-۳۰٪ جواب کامل می دهد. در طول حاملگی نیز از کورتون استفاده می شود. (۴-۷ و ۱۰ و ۱۷-۱۴). در صورتی که علائم بیمار با مصرف کورتون برطرف نشود، سیکلوفسفامید ۲-۳ mg/kg day هم زمان یا بدون مصرف کورتون تجویز می شود. مصرف سیکلوفسفامید به علت عوارض نباید بیش از ۶ هفته ادامه یابد (۲، ۳ و ۷ و ۱۵). مواردی از ترکیب و استفاده هم زمان پردنیزولون، سیکلوفسفامید، وین کریستین به مدت ۳-۴ هفته جواب کامل داده است (۲ و ۷). مصرف سیکلوسپورین در بیماریهای اتوایمون (۱۸ و ۱۹) و انجام تعویض پلاسما (۲ و ۱۷) می تواند جواب کامل بدهد. بعد از استفاده از موارد فوق، خونریزی و علائم برطرف می شود. سطح آنتی بادی کاهش می یابد ولی بندرت به طور کامل برطرف می شود (۳).

معرفی بیمار

بیمار مرد (ع. ه. ۷۵) ساله اهل وساکن تسوج برای اولین بار در تاریخ ۷۹/۸/۱۲ در بخش هماتولوژی بیمارستان شهید قاضی بستری شد. شکایت بیمار تورم زانوی چپ ۱۰ روز قبل از پذیرش در بیمارستان بود. از یک ماه قبل بیمار اکیموزهای متعدد بزرگ و کوچک را در نقاط مختلف بدن ذکر می کند. ۱۰ روز قبل از بستری شدن تورم زانوی چپ به سایر علائم بیمار اضافه می شود. تورم همراه تب نبوده، سابقه فامیلی بیماری خونریزی دهنده و سابقه مصرف دارو را نمی دهد. سابقه مصرف سیگار روزی ۲۰ نخ به مدت ۲۰ سال را می دهد. علائم حیاتی نرمال بود. ملتحمه رنگ پریده نبود، لنفادنوپاتی در سروگردن نداشت، تراشه در خط وسط متحرک، تیروئید نرمال بود. در سمع ریه ها کراکلهای انتهایی دمی در قاعده هر دوریه مسموع بود. معاینه قلب و شکم نرمال بود. آدنوپاتی آگزیلاری و اینگوینال نداشت. در معاینه اندامها، اکیموزهای متعدد در نقاط مختلف بدن از جمله Buttock وران دیده می شد. زانوی چپ تورم همراه با محدودیت حرکت بدون گرمی و قرمزی داشت.

در بررسیهای انجام شده موارد زیر مشخص شد:

CBC = نرمال ، ثانیه ۱۳ = PT ،

ثانیه ۹۵ = PTT ، دقیقه ۲ = BT ، دقیقه ۵ = CT ،

فاکتور ۸ = ۶٪ ، فاکتور ۹ = ۹۰٪ ،

آنتی بادی فاکتور ۸ = ۱۸ واحد

ساعت اول ESR = ۲۰ mm ، SGOT = ۲۷ U/L ،

LDH = ۲۶۸ U/L ، SGPT = ۲۷ U/L ،

بیلی روبین توتال = ۲/۳۶ mg/dl

(غیرمستقیم = ۱/۱ dl ، مستقیم = ۱/۲۶ mg/dl) BUN و کراتی نین

درمحدوده طبیعی ، CEA = ۱۳ U/ml ، VDRL = -

آنتی کاردیولیپین = ۲۳ واحد ، CRP = - ، RF = - ، ANA = -

، AFP = ۲/۴ ng/ml ،

PSA = ۰ ng/ml ، BHCG = ۱ MicIU/ml

درالکتروفورز پروتئینهای سرم Alb = ۵۳٪ ، α_1 = ۲/۷٪ ،

α_2 = ۱۰/۴٪ ، β = ۱۳/۴٪ ، γ = ۲۰/۵٪ بود.

سونوگرافی شکم نرمال گزارش شد. CT قفسه سینه علائم

COPD شدید را مطرح کرد. بیمار تحت درمان با قرص

پردنیزولون ۱/۵ mg/kg day قرار گرفت. ۲ هفته بعد از شروع ،

PTT=۴۵ ثانیه و یک ماه بعد از آن PTT=۴۰ ثانیه گزارش شد و علائم بالینی بیمار پس از شروع کورتن کاهش یافته و به تدریج برطرف گردید. بعد از یک ماه مجدداً PTT بیمار افزایش یافت و قرص سیکلوفسفامید برای بیمار شروع شد. و بعد از یک ماه PTT بیمار کاهش یافت .

بحث و نتیجه گیری

عوامل متعددی در بروز آنتی بادی فاکتور ۸ دخالت دارند. در افراد بالاتر از سن ۶۰ سالگی بدون بیماری زمینه ای آنتی بادی فاکتور ۸ بصورت ایدیوپاتیک بروز می کند (۵-۲).

با وجود اینکه بیماریهای روماتولوژیک جزو علل عمده آنتی بادی فاکتور ۸ محسوب می گردند ولی عدم سابقه آرترالژی و بیماری قلبی احتمال وجود این حالت را بعید می سازد. به ویژه اینکه ANA,CRP,ESR نرمال است و افزایش جزئی آنتی کاردیولیپین در افراد کهنسال طبیعی می گردد.

بدخیمیهای هماتولوژیک نیز با توجه به عدم علائم بالینی و شمارش گلبولی و الکتروفورز نرمال پروتئینهای سرم در پیش بیمار مطرح نمی گردد. عدم علائم بالینی دیگر و نرمال بودن β HCG,AFP, PSA ، عدم سابقه مصرف داروی خاص گزارش CXR و CT ریه مبنی بر وجود برونشیت نیز ردکننده بدخیمیهای دستگاههای دیگر می باشد .

لذا این اولین مورد گزارش آنتی بادی ضد فاکتور ۸ می باشد که به صورت ایدیوپاتیک تظاهر نموده و به کورتن و سیکلوفسفامید جواب مناسب درمانی داده و علائم بالینی در پیگیریهای بعدی ظهور نیافتند.

References:

1. Rubinger M, Houston D, Scwetz N, Wolonschuk D. Continous infusion of factor VIII in the management of patients with factor VIII inhibitor. *Am J Hematol* 1997; 56:112-118
2. Morrison D. Acquired hemophilia and its management. *Br. J Hematol* 1995; 89:231-236
3. Grosset A, Roogers M. *Wintrob's clinical hematology*, 10th ed. USA, Williams and Wilkins 1999; P: 1754-1758
4. Hultin M. Acquired inhibitor in malignant and non-malignant disease states. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 5A):95-135
5. Schwartz R, Gabriel D, Aledort L, Green D. A prospective study of treatment of acquired factor VIII inhibitors with high dose intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995; 86 (2): 797-804
6. Dachman A, Margolis H, Aboulafia E. Does Sjogren's syndrome predispose surgical patients to acquired hemophilia. *Am J Osteopath* 1995; 92(2): 115-121
7. Green D. Cytotoxic suppression of acquired factor VIII inhibitors. *Am J Med* 1991; Suppl(5A): 145-195
8. Coloive M, Jankoric G, Surajdzic N, Coloric R. Inhibitors of factor VIII in nonhemophiliacs. *Am J Hematol* 1996; 52(1): 61
9. Sievert R, Goldslein M, Surks M. Graves disease and autoimmune factor VIII deficiency. *Thyroid* 1996; 6(3): 245-247
10. Sugishita K, Nagase H, Takahashi T, Takenaka K. Acquired factor VIII inhibitor in nonhemophilic patient with chronic hepatitis C viral infection. *Int Med* 1999; 38(3):283-286
11. Lopez R, Mateo J, Ckuz J, Lopez A. Presentation of an acquired factor VIII with a muscular haematoma deep venous thrombosis in a patient with breast cancer. *Blood Coagul* 1995; 6(7): 680-682
12. Joynt G, Wickham N, Young R. Upper airway obstruction caused by acquired inhibitor of factor VIII. *Anesthesia* 1996, 51: 689-691
13. Christie G, Meauliffe G. Epidural placement in a patient with undiagnosed acquired hemophilia from factor VIII inhibitor. *Anesthesia* 1999; 54(4):367-371
14. Sohangan D, Specker C, Bach D, Kuntz B. Acquired factor VIII inhibitor in nonhemophilic patients. *Ann Hematol* 1997; 74:89-93
15. Crenier L, Bucobu J, Grottes J, Cerny J. Low response to high dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acquired factor VIII inhibitor. *Brit. J Hematol* 1996; 95: 750-753
16. Nakayamada S, Tanaka Y, Satio K, Ota T. Patient with life-threatening giant hematoma caused by acquired inhibitor to factor VIII. *Nihon-Rinsho* 2000; 23(1): 43-48
17. Narukawa N, Abe T, Shouno M, Kitabata Y. A case of factor VIII inhibitor positive acquired hemophilia treated by plasmapheresis. *Ther-Appher* 1999; 3(4): 323-325
18. Leinoe E, Jorgensen M, Nielsen J. Acquired factor VIII deficiency treated with cyclosporine. *Ugeskr-Laeger* 1999; 161(3): 4782-4793
19. Schulman S, Langgerit P. Cyclosporine therapy for acquired factor VIII inhibitor in a patient with SLE. *Throm Haemost* 1996; 76(3): 344-346