

Stečena koagulopatija u trogodišnjeg dječaka s makrohaturijom – prikaz bolesnika

Karolina Malić Tudor¹, Višnja Armanda²

Stečena koagulopatija je rijedak, potencijalno životno ugrožavajući poremećaj na koji treba posumnjati u slučaju akutnog krvarenja u bolesnika s prethodno negativnom hemoragijskom dijatezom. Nastaje zbog stvaranja protutijela na faktore zgrušavanja u prethodno zdravog djeteta ili odraslog, koja specifično djelomično ili potpuno neutraliziraju prokoagulantnu aktivnost faktora zgrušavanja ili pospješuju njihovo uklanjanje iz cirkulirajuće krvi, smanjujući njihove plazmatske koncentracije i povećavajući sklonost krvarenju.

Navedeni poremećaj treba potvrditi određivanjem globalnih koagulacijskih pretraga, koncentracija pojedinih faktora zgrušavanja te utvrđivanjem prisutnosti specifičnih ili nespecifičnih protutijela. Pravodobno liječenje s ciljem promptnog zaustavljanja krvarenja i eradikacije nastalih inhibitora spriječit će nepovoljan ishod ovog poremećaja. Preporuča se nastaviti ambulanti nadzor bolesnika s određivanjem PV-a i APTV-a tijekom godine dana, jer u 20% slučajeva dolazi do relapsa bolesti, iako češće u odraslih.

U radu smo prikazali trogodišnjeg dječaka kojem smo dijagnostičkom obradom makrohaturije utvrdili produljena globalna koagulacijska vremena te prisutnost nespecifičnih inhibitora na faktore koagulacije F II, F IX, F XI i F XII. Na primijenjeno liječenje svježeg smrznutom plazmom i kortikosteroidima postignuto je kliničko poboljšanje i remisija bolesti.

Stečena koagulopatija je vrlo rijedak poremećaj u dječjoj dobi o kojem postoji malo podataka u literaturi. Cilj ovog rada je prikazati moguće uzroke, klinički tijek i liječenje ovog životno ugrožavajućeg poremećaja u djece.

Ključne riječi: HEMOSTAZA; FAKTORI ZGRUŠAVANJA; INHIBITORI FAKTORA ZGRUŠAVANJA; DJECA; KRVARENJE

UVOD

Stečena koagulopatija je rijedak poremećaj koji je posljedica stvaranja protutijela na faktore zgrušavanja u prethodno zdrave osobe. Nastala protutijela specifično djelomično ili potpuno neutraliziraju prokoagulantnu aktivnost faktora zgrušavanja ili pospješuju njihovo uklanjanje iz cirkulirajuće krvi, smanjujući njihove plazmatske koncentracije i povećavajući sklonost krvarenju. Protutijela mogu biti usmjerena protiv F I, F II, F V, F VII, F VIII, F IX, F X, F XI, F XIII te von Willebrandova faktora (vWF), a najčešće nastaju protiv F V i F VIII (1).

Stečena koagulopatija može biti uzokovana akutnom infekcijom, lijekovima, limfoproliferativnim poremećajem, autoimunom ili malignom bolešću, a u 30- 50% slučajeva etiologija je nepoznata (1).

Navedeni poremećaj treba razlikovati od stvaranja aloantitijela u djeteta s prirođenim teškim poremećajem zgrušavanja (hemofilijom A ili B), koja se stvaraju nakon izlaganja egzogenom koncentratu faktora zgrušavanja (1, 2).

Incidencija stečenih koagulopatija iznosi od 0.2-1.0/1 000 000 stanovnika godišnje, sa smrtnošću od 8-22% (1). Razdioba je dobnobifazična, najčešće nastaju u dobi od 20. do 30. godine i u starijih od 70 godina (1). Podatci o ukupnoj incidenciji

¹ Zavod za hematologiju, onkologiju i medicinsku genetiku Klinike za dječje bolesti KBC Split, 21000 Split, Spinčićeve 1

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, 21000 Split, Šoltanska 2

Adresa za dopisivanje:

Karolina Malić Tudor, dr. med.; Klinika za dječje bolesti, KBC Split; Zavod za hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku; 21 000 Split, Spinčićeve 1; e- mail: malictudor.k@gmail.com

TABLICA 1. Prikaz vrijednosti hemoglobina, trombocita, PV, APTV, F II, F IX, F XI i F XII, biokemijskog nalaza urina te LA na dan prijema u našu ustanovu, 9. dana terapije kortikosteroidima, na dan otpusta te tijekom iduća tri kontrolna pregleda.

	1. dan	9. dan	na dan otpusta	1. kontrola	2. kontrola	3. kontrola
Hb (g/L) (109-138)	111	124	133	134	128	127
Tr (10 ⁹ /L) (150-450)	294	524	454	346	299	302
PV (>0.70)	0,46	1,05	1,14	1,06	1,11	1,1
APTV (s) (23.2-30.4)	48,3	28,30	21,2	22,3	23,7	22,5
F II (0.7-1.2)	0,12	0,69	1,17	1,11	1,12	1,11
F IX (0.7-1.2)	0,06	0,28	1,15	1,13	1,11	1,11
F XI (0.7-1.2)	0,07	0,44	1,13	1,12	1,1	1,1
F XII (0.7-1.5)	0,08	0,41	1,05	1,04	1,03	1,05
Urin (E/Hb)	3+	neg	neg	neg	neg	neg
Urin (broj E)	masa	1	2	1	1	2
LA (<1.20)	2,33	1,78	1,52	<1,23	<1,23	<1,23

stečenih koagulopatija u djece u literaturi nisu dostupni, dok se incidencija stečene hemofilije A procjenjuje na 0.045/1 000 000 djece mlađe od 16 godina godišnje (1, 3).

Osim oskudnih epidemioloških informacija, nema dovoljno podataka o kliničkom tijeku i preporukama za liječenje ovog potencijalno životno ugrožavajućeg poremećaja.

Cilj ovog rada je prikazati moguće uzroke, klinički tijek i mogućnosti liječenja stečenih koagulopatija u djece.

PRIKAZ SLUČAJA

Dječak dobi od 3 godine i 4 mjeseca, urednog dosadašnjeg rasta i razvoja, neupadne osobne anamneze i bez zabilježene sklonosti krvarenju, upućen je dogovorno iz lokalne bolnice na obradu i liječenje makrohaturije i patološkog nalaza koagulograma. Otac dječaka boluje od blagog oblika hemofilije A.

Dječak je posljednjih tjedan dana imao svakodnevno jednu proljevastu stolicu bez patoloških primjesa i bez vrućice, a na dan prijema razvio je makrohaturiju. Pri prijemu je bio urednog stanja svijesti, stabilnih vitalnih funkcija (krvni tlak 97/61 mmHg, puls 105/min, rekapilarizacijsko vrijeme 2 s, saturacija O₂ 99%), kontakta primjerenog dobi. Osim bljedooće kože i vidljivih sluznica, ostali klinički i neurološki status je bio uredan. U nalazima laboratorijske obrade uz urednu kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku te nalaze biokemijskih pretraga, uključujući testove bubrežne funkcije, potvr-

dili smo produljeno protrombinsko (PV) i aktivirano parcijalno tromboelastometrijsko vrijeme (APTV), kao i snižene vrijednosti F II, F IX, F XI i F XII, uz pozitivan test probira na F IX i potvrđenu prisutnost nespecifičnih inhibitora na F IX, dok su se vrijednosti ostalih faktora koagulacije korigirale u razrijeđenju plazme 1:3; dakle, radilo se o smanjenoj aktivnosti navedenih faktora zbog prisutnosti inhibitora koji interferiraju s koagulacijskim testovima ovisnim o fosfolipidima (Tablica 1). Nalaz kapaciteta primarne hemostaze je bio uredan, a tromboelastometrija je potvrdila sniženu aktivnost ili inhibiciju aktivnosti pojedinih faktora koagulacije (Tablica 1). U nalazu imunološke obrade utvrđen je povišen lupus antikoagulans (LA) i snižene komponente komplemента, dok je preostala imunološka obrada: antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska, beta 2 GPI), ENA (Ro, La, Sm, Scl-70, RNP i Jo-1), antitijela protiv stanične jezgre (IIF), antitijela protiv dvostruke uzvojnice (anti-dsDNA), protiv centromere (ACA-Cenp B) i histona (AHA) te reuma faktor bila negativna.

U nalazima mikrobiološke obrade urinokultura je bila sterilna, koprokultura na enteropatogenu i enterohemoragičnu *Escherichiu coli*, *Salmonella* i *Shigela species* je bila negativna, kao i analiza stolice na Adenovirus, Rotavirus i Norovirus. Serologija periferne krvi na viruse pristigla je IgG pozitivna na ParvoB19 virus i na HHV-6, bez potvrde akutne infekcije, a negativna na EBV i CMV. Serologiju na hepatitis B i C nismo učinili jer su vrijednosti jetrenih enzima bile uredne, a sono-

grafska obrada mokraćnog i probavnog sustava je bila bez patološkog nalaza.

Dječak je u županijskoj bolnici primio jednokratno vitamin K, a ujedno je započeto liječenje antibiotikom cefiksimum-trihidratom, koje je nastavljeno nakon primitka u našu ustanovu. Prvog dana boravka u našoj ustanovi dječak je primio transfuziju svježe smrznute plazme uz zaustavljanje makrohaturije, dok se u ponavljanim biokemijskim nalazima urina nadalje bilježila mikrohematurija. Nakon prispjeća nalaza imunološke i mikrobiološke obrade, šestog dana boravka, započeli smo kortikosteroidnu terapiju (metil-prednizolon u dozi od 2 mg/kg) uz gastroprotekciju, koja je provedena u punoj dozi 9 dana, potom je postepeno snižavana svaka 4 dana do ukidanja. Kortikosteroidno liječenje je ukupno primijenjeno tijekom nepunih 5 tjedana (24 dana).

U nalazima kontrolnog proširenog koagulograma bilježimo postupni oporavak globalnih koagulacijskih vremena, porast plazmatskih koncentracija faktora zgrušavanja, smanjivanje LA i normalizaciju biokemijskog nalaza urina. U nalazima kontrolne obrade učinjene na dan otpusta iz bolnice te nakon mjesec dana vrijednosti globalnih koagulacijskih vremena i faktora koagulacije su bile uredne (Tablica 1).

Dječak je 2 mjeseca nakon preboljenja stečene koagulopatije bio ponovno primljen u Kliniku za dječje bolesti KBC-a Split zbog desnostrane upale pluća, koja je liječena prvo ambulantno amoksicilin/klavulanskom kiselinom, a zatim hospitalno ceftriaksonom. Tijekom liječenja vrijednosti PV, APTV i razine svih faktora koagulacije su bile uredne (Tablica 1).

RASPRAVA

Stečena koagulopatija je vrlo rijedak poremećaj u djece o kojem u stručnoj literaturi postoji malo podataka. Većinom je idiopatska, a može nastati tijekom infekcija, primjene lijekova, kod autoimunih poremećaja poput sistemskog lupusa ili kod malignih bolesti (1, 2, 3).

Nastaje stvaranjem autoantitijela- IgG imunoglobulina, posebno podklase IgG4, koja djelomično ili potpuno neutraliziraju aktivnost pojedinih faktora zgrušavanja ili uzrokuju njihovo ubrzano uklanjanje iz plazme (4). U nalazima koagulograma tipično je produljenje vanjskog i/ili unutarnjeg puta zgrušavanja te sniženje plazmatske razine pojedinih faktora zgrušavanja (1, 2). Protrombinsko vrijeme (PV) mjeri vanjski put zgrušavanja, a produljeno je pri nedostatku ili inhibiciji F II, F VII, F IX i F X. Aktivirano parcijalno trombotično vrijeme (APTV) mjeri unutarnji put zgrušavanja i produljuju ga nedovoljne količine ili inhibirani F VIII, vWF, F IX, F XI i F XII. Manjak ili inhibicija fibrinogena, F II, F V i F X produljuju i PV i APTV (4).

Makrohaturija ili vidljiva krv u mokraći najčešće je uzrokovana infekcijama mokraćnog sustava (virusnim, bakterij-

skim ili tuberkulozom), bubrežnim kamencima, tumorom ili traumom mokraćnog sustava, bolestima prostate kod muškaraca te glomerularnim ili ne- glomerularnim bubrežnim bolestima poput renalnog infarkta, nekroze bubrežnih papila, tromboze renalne vene, sindroma Nutcracker, arteriovenskih malformacija i cistične bolesti bubrega.

Oboljeli od prirodnih koagulopatija rijetko krvare iz sluznice mokraćnog sustava, dok je makrohaturija izuzetno rijetka kod stečenih koagulopatija (5, 6).

U našeg bolesnika makrohaturija je bila praćena produljenjem oba globalna koagulacijska vremena PV-a i APTV-a, čiji su uzrok bile snižene vrijednosti F II, F IX, F XI i F XII. U testu miješanja bolesnikove i normalne plazme nije došlo do korekcije vrijednosti F IX, već smo pozitivnim testom probira utvrdili prisutnost inhibitora na F IX i dijagnosticirali stečenu hemofiliju B. Vrijednosti faktora koagulacije II, XI i XII su se u testu miješanja korigirale u razrijeđenju plazme 1:3, čime smo dokazali prisutnost inhibitora na navedene faktore koji interferiraju s koagulacijskim testovima ovisnim o fosfolipidima.

Diferencijalno dijagnostički uzrok navedenog poremećaja može biti stečena hemofilija B ili lupus antikoagulans-hipotrombinemija sindrom (LAHPS).

Stečena hemofilija B je vrlo rijedak poremećaj, opisano je svega par slučajeva u literaturi. Većinom se javlja u oboljelih od sistemskog lupusa, kolagenoza, hepatitisa, multiple skleroze, reumatske groznice te postpartalno. Uzrokovana je stvaranjem poliklonalnih IgG1 i IgG4 stečenih protutijela na F IX. Za razliku od nasljedne hemofilije B, stečena je obilježena pojavom krvarenja u kožu i u meka tkiva. U nalazima laboratorijske obrade produljeno je APTV zbog snižene plazmatske razine F IX i prisustva stečenih inhibitora, koje se ne korigira u potpunosti miješanjem s normalnom plazmom u odnosu 1:1 (1, 2, 4).

Franchini i sur. su u svom preglednom članku pretraživanjem literature ispitali 42 slučaja stečene hemofilije u djece, medijana dobi 5 godina, od kojih je u 37 oboljelih utvrđena prava stečena hemofilija, dok se u 5 opisanih slučajeva radilo o aloimunoj stečenoj hemofiliji uzrokovanoj postpartalnim transplacentarnim prijenosom inhibitora. U najvećem broju slučajeva (75,7%) su utvrđeni inhibitori na FVIII, u šestoro oboljelih antitijela na FIX te u dvoje na F XI. Klinički su se stečene hemofilije najčešće očitovale krvarenjima u kožu i u sluznice, s mogućim potencijalno smrtonosnim intrakranijalnim i retroperitonealnim krvarenjima. Krvarenja u zglobove, tipična za nasljedne hemofilije, nisu opisana. U 33% slučajeva radilo se o idiopatskom poremećaju, u 22% oboljelih koagulopatija je nastala tijekom uporabe antibiotika, a u 16% oboljelih zbog autoimune ili akutne infektivne bolesti (3). Slične rezultate opisali su *Green i Lechner te Moraca i Ragni* u svojim studijama (7, 8).

Osim F IX, u našeg bolesnika su bile snižene vrijednosti protrombina, F XI i F XII. Protutijela protiv F II nastaju primjenom fibrinskog ljepljivosti tijekom srčanih ili neurokirurških operativnih zahvata, zatim kod autoimunih bolesti (SLE, RA) i antifosfolipidnog sindroma (1, 2). U antifosfolipidnom sindromu nastala protutijela su većinom usmjerena protiv protrombina te uzrokuju povećanu sklonost trombozi (4).

Protutijela protiv FXI utvrđena su u oboljelih od autoimunih bolesti poput SLE i kod virusnih pneumonija (1, 2, 4). Protutijela protiv F XII nastaju u oboljelih od SLE i praćena su smanjenom fibrinolitičkom aktivnošću, arterijskom trombozom i spontanom pobačajima (4).

Opisane su 2 vrlo rijetke stečene koagulopatije: lupus anti-koagulans – hipoprotrombinemija sindrom (LAHPS) definiran hipoprotrombinemijom i pozitivnim lupus antikoagulansom (LA) te LAHPS-u sličan sindrom (LLS) praćenim smanjenjem koncentracije drugih faktora zgrušavanja osim protrombina (9, 10, 11). Češće su u djece mlađe od 16 godina, nego u odraslih. Većinom nastaju u prethodno zdravog djeteta nakon virusne infekcije pri čemu aloantitijela stvorena na lipide ovojnice virusa uzrokuju nastanak imunih kompleksa s različitim faktorima zgrušavanja, posljedično prekomjerno uklanjanje faktora iz cirkulacije i smanjenje njihove koncentracije u plazmi. U kliničkoj slici umjesto protrombotskog stanja, prisutna je povećana sklonost krvarenju u obliku ekhimoza, epistakse, gastrointestinalnih krvarenja, makrohematurije i rijetko krvarenja u zglobove. U nalazu koagulograma produljeno je i PV i APTV te povišen lupus antikoagulans (LA), imunoglobulin koji koji produljuje APTV *in vitro*, ovisno o fosfolipidima. (7, 9, 10).

U našeg bolesnika je stečena koagulopatija sa sniženim F II, F IX, F XI i F XII nastala nakon akutnog enterokolitisa čiju etiologiju mikrobiološkom obradom nismo utvrdili. Također smo utvrdili snižene vrijednosti LA, koje su se na primjenu kortikosteroidne terapije brzo korigirale i bile su uredne 12 tjedana nakon, čime smo isključili sistemni lupus eritematosus. Snižene vrijednosti C3 i C4 komplementa mogle bi se objasniti nastankom imunih kompleksa faktora koagulacije i njihovih ne-neutralizirajućih protutijela te njihovim povećanim uklanjanjem iz organizma.

Među ostalim stečenim koagulopatijama hemofilija A je najčešća. Nastaje većinom u žena postpartalno ili u oboljelih od autoimunih bolesti poput antifosfolipidnog sindroma (APLAs) i SLE, u oboljelih od malignih bolesti i kod primjene lijekova, a u gotovo 50% oboljelih bolest je idiopatska. Incidencija iznosi 0.2-1 slučaj na milijun osoba godišnje (12, 13). Za razliku od prirodne hemofilije A, stečena se prezentira krvarenjima u kožu, mišiće, gastrointestinalni i mokraćni sustav te životno ugrožavajućima krvarenjem u središnji živčani sustav i u retroperitoneum, dok krvarenja u zglobove nisu tipična za ovaj poremećaj (12, 13, 14).

Stečena protutijela protiv FV su iznimno rijedak poremećaj, s manje od 200 prikazanih slučajeva u literaturi. Većinom nastaju kao posljedica izlaganja bovinom trombinu koji je prisutan u topičkom hemostatskom sredstvu tijekom kirurških zahvata (31%), potom kod infekcija (23%), pri primjeni β -laktamskih antibiotika (42%), kod autoimunih poremećaja (13%), malignih bolesti (22%) te transfuzije krvnih pripravaka (22%) (1). Klinički se navedena koagulopatija očituje kožnim, gastrointestinalnim, plućnim te intrakranijalnim krvarenjima u prethodno operiranog bolesnika. Produljeni su PV i APTV, koji se korigiraju nakon miješanja s normalnom plazmom (1, 4).

Stečeni inhibitori protiv FVII i FX opisani su u oboljelih od malignih bolesti, autoimunih bolesti (SLE, RA, Sjögrenov sindrom) te nakon izlaganja lijekovima (izonijazid, penicilin, fenitoin, amiodarone) (4). Kod prisustva inhibitora na FX produljeni su i PV i APTV jer F X pripada zajedničkom putu koagulacije (15).

Ichinose i sur. su u svom preglednom članku ispitali pojavu inhibitora na FX u japanskoj populaciji tijekom trogodišnjeg razdoblja. Ukupno je opisano 26 slučajeva, s omjerom spolova M/Ž: 2.7 i medijanom godina 59. Prema etiologiji najčešće se radilo o idiopatskom poremećaju (35%), dok su infekcije bile uzrok u 25% slučajeva, a kod dva slučaja opisana u djece dobi 1,5 i 11 godina inhibitori su nastali zbog opsežnih opekline. Klinički se manjak F V očitovao krvarenjima u kožu i u potkožna tkiva, potom u crijeva, mokraćni sustav, a opsežno retroperitonealno krvarenje praćeno bubrežnim zatajenjem te krvarenje udruženo sa sepsom su u dvojice bolesnika rezultirali smrtnim ishodom (15).

Antifibrinogena protutijela su vrlo rijetka, obično su prisutna u žena peri- i postpartalno, pri Rh izoimunizaciji i kod kompliciranih trudnoća te u oboljelih od multiplog mijeloma. Klinički se prezentiraju teškim krvarenjima (4).

Autoantitijela na F XIII se većinom javljaju u odraslih, a praćena su vrlo teškim krvarenjima i povećanom smrtnošću (4). Opisana su kod autoimunih i malignih hematoloških bolesti (monoklonalna gamopatija), primjene lijekova poput izonijazida, penicilina, amiodarona te nakon biološke terapije anti IL-6 receptorom kod reumatoidnog artritisa (1, 2, 4).

Stečeni von Willebrand sindrom je vrlo rijedak poremećaj u djece, obilježen mukokutanom krvarenjima (epistaksom, meno-metroragijom, gastrointestinalnim krvarenjima). Nastaje u autoimunim, limfoproliferativnim i mijeloproliferativnim poremećajima, solidnim tumorima poput Wilmsovog tumora (nefroblastoma), kod kongenitalnih srčanih grešaka, hipotiroidizma, kolagenoza, kod primjene pojedinih lijekova poput valproične kiseline (3, 4).

Posljedica je jednog od sljedeća 4 mehanizma nastanka: 1) smanjene sinteze vWF kod hipotiroidizma i uz primjenu

valproata, 2) inhibicije autoantitijelima ili paraproteinima u B-staničnom limfomu, monoklinalnim gamapatijama, multiplom mijelomu i autoimunim poremećajima, 3) apsorpcije vWF multimeru u maligne stanice ili trombocite i 4) povećane proteolize kod aortne stenoze, umjetne srčane valvule ili srčanih grešaka koji remete tijek struje krvi.

Laboratorijskom obradom se potvrđuje smanjena ristocetinska aktivnost vWF:RCO, selektivni nedostatak multimeru vWF velike molekularne težine, te prisutnost inhibitora mjerenjem vWF aktivnosti nakon miješanja bolesnikove i normalne plazme (1, 2).

Dijagnoza stečenih koaguloapatija postavlja se određivanjem globalnih koagulacijskih vremena, određivanjem koncentracije pojedinih faktora zgrušavanja unutarnjeg ili vanjskog puta koagulacije te testom miješanja (eng. „mixing test“) bolesnikove i normalne plazme u različitim razrjeđenjima prije i nakon inkubacije na temperaturi od 37 °C tijekom 2 sata (16).

Potpuna korekcija u navedenim testovima upućuje na sniženu aktivnost pojedinih faktora zgrušavanja, dok nepotpuna znači inhibiciju faktora zgrušavanja specifičnim ili nespecifičnim protutijelima poput lupus antikoagulansa (LA) (7). Razina inhibitora se utvrđuje mjerenjem u Bethesda jedinicama ili modificiranim Nijmegen testom te enzimatskom imunosorbentnom metodom (ELISA) (16).

Liječenje je usmjereno na što ranije zaustavljanje krvarenja i uklanjanje protutijela. Provode se opće mjere: odmaranje, izbjegavanje invazivnih dijagnostičkih procedura i operativnih zahvata, prekid uzimanja lijekova koji utječu na koagulaciju kao i lijeka koji bi mogao biti uzrok nastale koagulopatije (4).

U liječenju se primjenjuju svježe smrznuta plazma (SSP) koja nije najbolji izbor u liječenju stečenih hemofilija jer sadrži malu količinu faktora koagulacije koji se brzo inaktiviraju djelovanjem protutijela, a potreba za višekratnim transfuzijama može uzrokovati značajno volumno opterećenje. Primjena vitamina K nije učinkovita jer ovaj stečeni poremećaj nije uzrokovan njegovim nedostatkom (1, 2, 3). Stoga primjena vitamina K u našeg bolesnika nije omogućila zaustavljanje makrohaturije.

U liječenju stečenih koaguloapatija se prvenstveno primjenjuju koncentracije pojedinih faktora zgrušavanja. Primjerice kod stečene hemofilije A primjenjuju se visoke doze koncentrata humanog ili svinjskog F VIII ili koncentrat aktiviranog protrombinskog kompleksa (aPCC, 50-100 IU/kg), a u slučaju teškog krvarenja i rekombinantni FVII (rF VII, 90-120 µg/kg) (1, 2, 3, 4).

Somarathne i sur. su u svom prikazu slučaja opisali uspješno liječenje 14-godišnjeg dječaka sa stečenom hemofilijom A i

krvarenjem u desnu natkoljenu kortikosteroidima, ciklofosfamidom i aPCC-om. (17).

Akutno krvarenje uzrokovano stečenom hemofilijom B se liječi primjenom rekombinantnog F IX i F VII (1).

U liječenju stečene koaguloapatije na F V rabe se aPCC, transfuzija trombocita koji sadrže F V koji je u njima zaštićen od djelovanja protutijela te kod životno ugrožavajućeg krvarenja rFVII (1, 2).

U liječenju stečenog nedostatka F X primjenjuje se koncentrat F X, a pri stvaranju protutijela na F XIII koncentrat F XIII. Kod stečene vWF bolesti primjenjuje se dezmopresin i koncentrat FVIII/vWF za brzu kontrolu krvarenja (1, 2).

Imunosupresivno liječenje stečene koaguloapatije primjenjuje se s ciljem zaustavljanja stvaranja stečenih protutijela na faktore zgrušavanja.

Prvu liniju predstavlja primjena kortikosteroida u preporučenoj dozi 1-2 mg/kg dnevno, podijeljena u 3-4 doze, tijekom 4-6 tjedana. Stoga smo u našeg bolesnika primijenili metil-prednisolon u dozi od 2 mg/kg/dnevno. Četvrtog dana liječenja došlo je do normalizacije nalaza urina i porasta vrijednosti F II, F IX, F XI i F XII, a devetog dana liječenja postigla se potpuna normalizacija nalaza i sniženje vrijednosti lupus antikoagulansa.

Ukoliko se primjenom kortikosteroida ne postiže kontrola krvarenja, preporuča se istodobna primjena kortikosteroida i drugih imunosupresivnih lijekova poput ciklofosfamida ili mikofenolat- mofetila. Opisani su slučajevi u kojima je uspješno primijenjen koncentrat humanih imunih globulina (IVIG) u visokoj dozi. Zbog brzog uklanjanja inhibitora iz cirkulacije mogu se primijeniti plazmaferza i imunoabsorpcija. U refraktornim slučajevima ili pri kontraindiciranoj primjeni drugih imunosupresivnih lijekova primjenjuje se liječenje rituksimabom, anti- CD20 monoklinalnim protutijelom (375 mg/m²), čime se postiže kontrola krvarenja i uklanjanje stečenih protutijela, većinom uz istodobnu primjenu kortikosteroida ili drugih imunosupresivnih lijekova (1, 9, 18, 19).

Fletcher i sur. su opisali prvi slučaj primjene rituksimaba u liječenju stečene hemofilije A u 5-godišnje djevojčice praćene krvarenjem, potom perforacijom crijeva i septičkim šokom, nastalim tijekom imunosupresivne terapije kortikosteroidima (18).

Stečene koaguloapatije su povoljnijeg ishoda u djece nego u odraslih, lakše se i brže liječe jer većinom nastaju tijekom infekcije ili antibiotskog liječenja, a relapsi su izuzetno rijetki. U svom radu *Franchini i sur.* su potvrdili povoljan ishod i potpuni oporavak u 29 od 36 slučajeva (80,6%) (3).

Mišljenja smo da se u našeg bolesnika radilo o stečenoj, imunološki posredovanoj koaguloapatiji koja je nastala nakon infekcije neutvrđene etiologije, a uzokovala je stvaranje protu-

tijela na više faktora zgrušavanja što je potvrđeno produljenjem PV-a, APTV-a i prisutnošću nespecifičnih inhibitora.

Kako je liječenje antibiotikom započeto nakon pojave makrohematurije i nakon utvrđenih sniženih vrijednosti faktora koagulacije, smatramo da koagulopatija nije bila uzrokovana navedenim lijekom.

Na primijenjeno imunosupresivno liječenje došlo je do potpunog oporavka. Dječaku smo tijekom idućih 6 mjeseci redovito ambulantno nadzirali koagulogram čiji su nalazi ponavljano bili uredni.

ZAKLJUČAK

Stečena koagulopatija je rijedak, potencijalno životno ugrožavajući poremećaj u djece na koji treba posumnjati u slučaju akutnog krvarenja u bolesnika s negativnom prethodnom osobnom i obiteljskom hemoragijskom dijatezom. Navedeni poremećaj treba potvrditi određivanjem globalnih koagulacijskih vremena, koncentracija pojedinih faktora zgrušavanja te utvrđivanjem prisutnosti specifičnih ili nespecifičnih protutijela na faktore zgrušavanja.

Pravodobno liječenje s ciljem promptnog zaustavljanja krvarenja i eradikacije nastalih inhibitora spriječit će nepovoljan ishod ovog poremećaja. Preporuča se nastaviti ambulantni nadzor bolesnika s određivanjem PV-a i APTV-a tijekom godine dana, jer u 20% slučajeva dolazi do relapsa bolesti tijekom prvih 12 mjeseci od završetka imunosupresivne terapije (18).

Popis kratica:

VWF	– von Willebrandov faktor
APTV	– aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
PV	– protrombinsko vrijeme
RKV	– rekapilarizacijsko vrijeme
LA	– lupus antikoagulans
APLAs	– antifosfolipidni sindrom
SLE	– sistemi lupus
RA	– reumatoidni artritis
SSP	– svježe smrznuta plazma
APCC	– aktivirani protrombinski kompleks
IMG	– intravenski imunoglobulini
LAHPS	– lupus antikoagulans-hipoprotrombinemija sindrom
LLS-LAHPS-u	– sličan sindrom

LITERATURA

- Franchini M et al. Acquired Haemophilia A: a 2013 update. *Thromb Haemost.* 2013; 110(6): 1114-20. doi: 10.1160/TH13-05-0363.
- Franchini M, Lippi G, Favaloro EJ. Acquired inhibitors of coagulation factors: part II. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38(5):447-53. doi: 10.1055/s-0032-1305779.
- Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired Hemophilia in Pediatrics: A Systematic Review. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(4):606-11. doi: 10.1002/pbc.22657.
- Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, Meroni PL. Autoantibodies to coagulation factors: From pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev.* 2014;13(1):40-48.5. doi: 10.1016/j.autrev.2013.08.001.
- Bolentz C, et al. The Investigation of Hematuria. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 30;115(48):801-807. doi: 10.3238/arztebl.2018.0801.
- Chian-Yin Shen et al. Macrohematuria as initial presentation in a girl with factor VIII and factor IX inhibitors associated with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(8):e344-5. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182678ec1.
- Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981; 30;45(3):200-3.
- Moraca RJ, Ragni MV. Acquired anti-FVIII inhibitors in children. *Haemophilia.* 2002; 8(1):28-32. doi: 10.1046/j.1365-2516.2002.00574.x.
- Ieko M, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and similar diseases: experiences at a single center in Japan. *Int J Hematol.* 2019; 110(2):197-204. doi: 10.1007/s12185-019-02674-2.
- Miriam Lopez Pérez et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: A cerebral bleeding case report as systemic lupus erythematosus debut. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2023; 19(4):223-227. doi: 10.1016/j.reuma.2022.02.008.
- Sarker T et al. Lupus anticoagulant acquired hypoprothrombinemia syndrome in childhood: two distinct patterns and review of the literature. *Haemophilia.* 2015; 21(6):754-60. doi: 10.1111/hae.12669.
- Jacobs JW, et al. Concomitant factor VIII inhibitor and lupus anticoagulant in an asymptomatic patient. *J Thromb Thrombolysis.* 2022; 53(4):945-949. doi: 10.1007/s11239-021-02591-4.
- Giuffrida G, Markovic U, Parisi M, Nicolosi D, Calafiore V. Acquired hemophilia in a 7-year-old girl successfully treated with recombinant FVIIa and steroids: A case report. *Clin Case Rep.* 2020; 9(2):638-643. doi: 10.1002/ccr3.3588.
- Zanon E. Acquired Hemophilia A: An Update on the Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Diagnostics.* 2023; 13(3):420. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030420>.
- Ichinose A, Osaki T, Souri M. Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review. *Thromb Haemost.* 2022; 122(3):320-328. doi: 10.1055/a-1496-8527.
- Bang HI, Lee JY, Kim HY, Shin S, Nam MH, Kim IS, Kim JM, Yoon JH, Shin MG, Hwang SM, Kong SY. Coagulation Testing in Real-World Setting: Insights From a Comprehensive Survey. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2024; 30:10760296241228239. doi: 10.1177/10760296241228239.
- Somarathne PD, Jansan J, Senanayake HM, Ratnamalala V, Jayathilake MM, Thirumavalavan K. A child with acquired haemophilia. *Ceylon Med J.* 2014; 59(2):6. doi:10.4038/cmj.v59i2.7068.
- Fletcher M, Crombet O, Morales-Arias J. Successful treatment of acquired hemophilia a with rituximab and steroids in a 5-year-old girl. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014; 36(2):e103-e104. doi:10.1097/MPH.0b013e318286d536.
- Remington T, et al. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; (8):CD011907. doi:10.1002/14651858.

Summary

Acquired coagulopathy in a three-year-old boy with macrohaematuria – a case report

Karolina Malić Tudor, Višnja Armanda

Acquired coagulopathy is a rare, potentially life-threatening disorder which should be suspected if acute bleeding in patients with a negative previous hemorrhagic diathesis is encountered. This disease arises due to the formation of antibodies against clotting factors in a previously healthy child or adult, which specifically partially or completely neutralize the procoagulant activity of clotting factors or accelerate their removal from the circulating blood, reducing their plasma concentrations and increasing the bleeding tendency.

The aforementioned disorder should be confirmed by determining global coagulation times, concentrations of individual clotting factors, and determining the presence of specific or non-specific antibodies. Timely treatment aimed at prompt stopping of bleeding and eradicating the resulting inhibitors will prevent the unfavorable outcome. It is recommended to continue monitoring patients in the outpatient setting with determination of PT and APTT for a year, because in 20% of cases a relapse of the disease occurs, although more often in adults.

In this paper, we presented a three-year-old boy in whom we determined prolonged global coagulation times and the presence of non-specific inhibitors of the coagulation factors F II, F IX, F XI and F XII through the diagnostic workup of macrohematuria. The treatment with fresh frozen plasma and corticosteroids resulted in clinical improvement and disease remission.

Acquired coagulopathy is a very rare disorder in childhood with scarce literature data. The aim of this paper is to demonstrate the possible causes, clinical course and treatment of this life-threatening disorder in children.

Key words: HEMOSTASIS; COAGULATION FACTORS; BLOOD COAGULATION FACTOR INHIBITORS; CHILDREN; BLEEDING