

СБОРНИК
КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ
ПРИБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИИ А
У ПАЦИЕНТОВ
С МНОЖЕСТВЕННОЙ
МИЕЛОМОЙ





Опубликовано на конгрессе ISTH-2021, номер абстракта PB0449. Res Pract Thromb Haemost. 2021; 5 (Suppl 2). Авторы: A. Hoppe, J. Rupa-Matysek, L. Gil (Отделение гематологии и трансплантации костного мозга, Познаньский университет медицинских наук, г. Познань, Польша)

ПРИБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Приобретенная гемофилия А (ПГА) является редким нарушением свертываемости крови. Множественная миелома (ММ) является одной из редких причин ПГА. Контроль кровотечений и эрадикация ингибиторов – основа лечения ПГА.

ЦЕЛИ. Рассказать о проблемах лечения кровотечений и эрадикации ингибиторов у пациентов с ММ и ПГА.

МЕТОДЫ. Мы сообщаем о двух клинических случаях ПГА у пациентов с ММ.

Случай 1. Женщина (71 год) с ничем не примечательным анамнезом поступила в стационар в связи с гематомами мягких тканей. Лабораторные исследования выявили нормоцитарную анемию, удлинение АЧТВ не корригировалось при микс-тесте.

Диагноз ПГА был выставлен на основании показателей: FVIII 9%, титр ингибитора FVIII 7,8 БЕ/мл. Пациент получил иммуносупрессивную терапию (ИСТ) и активированный концентрат протромбинового комплекса (АКПК) ФЕЙБА® для остановки кровотечения.

Через 3 недели мы наблюдали частичное рассасывание гематом. При диагностическом обследовании при электрофорезе сыворотки выявлен моноклональный белок IgG - 41,5 г/л, при трепанобиопсии - 70% моноклональных плазматических клеток, также по данным КТ выявлены множественные переломы костей.

Мы диагностировали MM R-ISS2 и назначили схему VCD в виде комбинации ИСТ и лечения миеломы. После 1 цикла пациент достиг очень хорошего частичного ответа по MM и полной ремиссии по ПГА.

Случай 2: Женщина (70 лет) госпитализирована по поводу обширных подкожных гематом. У нее в анамнезе MM легких цепей каппа, диагностирована в 2016 году, лечение аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) проводилось в 2017 году. В октябре 2019 года у нее развилось прогрессирование при лечении леналидомидом и дексаметазоном.

После 3-х курсов достигнута частичная ремиссия, затем терапия отменена в связи с хирургическим вмешательством на глазах.

При поступлении: анемия и стойкое удлинение АЧТВ в микс-тестах, FVIII <1%, титр ингибиторов FVIII 108 БЕ/мл. Подтвержден рецидив MM с концентрацией легких цепей каппа 290 мг/л в сыворотке крови.

Пациент получал леналидомид в сочетании с ИСТ и остановкой кровотечения с помощью АКПК ФЕЙБА®. 2 месяца спустя она достигла полный ответ по ПГА с частичным ответом по MM.

		Случай 1	Случай 2
Пол		Ж	Ж
Возраст [лет]		71	70
Статус ММ		de novo	рецидив
Тип М протеина		IgG лямбда	легкая цепь каппа
Симптомы		мышечные и подкожные гематомы	подкожные гематомы
Диагностика ПГА	Нб [г/дл]	6.7	6.2
	М протеин в плазме	IgG лямбда 41.5 г/л	свободная легкая цепь каппа 290 мг/мл
	FVIII [%]	9	<1
Лечение	Титр ингибитора [БЕ/мл]	7.8	108
	Контроль кровотечений	АКПК ФЕЙБА 100 ЕД/кг * 2 раза	АКПК ФЕЙБА 200 ЕД /кг * 3 раза
	Эрадикация ингибитора	преднизон 1 мг/кг, VCD (бортезомиб 1.3 мг/м² на 1,4,8,11 дни, циклофосфамид 500 мг/массу тела, дексаметазон 40 мг на 1,4,8,11 дни; цикл 21 день).	преднизон 1мг/кг, циклофосфамид 1.5 мг/кг/день, леналидомид 25 мг/день
После лечения	Время ответа ПГА [дни]	21	60
	FVIII [%]	78	62
	Титр ингибитора [БЕ /мл]	<0.5	<0.5
	Ответ ПГА	полный ответ	полный ответ
	М протеин	3.9 г/л	58.2 мг/мл
	Ответ ММ	очень хороший частичный ответ	частичный ответ

ВЫВОДЫ: ПГА МОЖЕТ ВОЗНИКАТЬ КАК В ДЕБЮТЕ, ТАК И В РЕЦИДИВЕ ММ. КОМБИНАЦИЯ ИСТ И АНТИМИЕЛОМНОЙ ТЕРАПИИ ЭФФЕКТИВНА ДЛЯ ЭРАДИКАЦИИ ИНГИБИТОРОВ FVIII.

Опубликовано в журнале «Journal of Medical Case Reports». Journal of Medical Case Reports volume 14, article number: 206 (2020). Авторы: Katarzyna A. Jalowiec, Martin Andres, Behrouz Mansouri Taleghani, Albulena Musa, Martina Dickenmann, Anne Angelillo-Scherrer, Alicia Rovó, Johanna A. Kremer Hovinga (Отделение гематологии и центральная гематологическая лаборатория, Инзельшпиталь, Университетская клиника Берна, г. Берн, Швейцария)

**ПРИОБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ А
И НОВООБРАЗОВАНИЯ
ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

ПРИОБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ А И НОВООБРАЗОВАНИЯ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ. ПГА — редкое аутоиммунное заболевание с клинически значимым геморрагическим диатезом, возникающее в результате циркулирующих АТ, ингибирующих FVIII. Заболеваемость оценивается в 1–1,5 случая на 1 млн населения, причем чаще всего ПГА встречается у пациентов пожилого возраста.

Половина случаев ПГА связаны с основным заболеванием, таким как аутоиммунные заболевания (АИЗ), рак, прием некоторых лекарств, или возникают во время беременности и в послеродовом периоде. В другой половине основная причина не определяется (идиопатическая ПГА).

Как правило, кровотечение локализуется в коже, слизистых оболочках или мягких тканях, и, в отличие от врожденной гемофилии, кровотечение в суставы встречается редко.

Смертность при ПГА повышена, особенно у пожилых пациентов и у пациентов с сопутствующими злокачественными новообразованиями. Несмотря на частые геморрагические осложнения и осложнения ИСТ, основной причиной смерти при ПГА является основное заболевание.

Лечение ПГА основано на четырех столпах:

- 1 - предотвращение процедур, которые могут вызвать кровотечение;
- 2 - контроль кровотечения;
- 3 - эрадикация ингибиторов;
- 4 - лечение основного заболевания.

Основой лечения кровотечения являются препараты шунтирующего действия (ПШД), такие как АКПК ФЕЙБА® и rFVIIa. Совсем недавно стал доступен рекомбинантный свиной FVIII (pFVIII), у которого отсутствует полная гомология последовательности с человеческим FVIII. Различные стратегии, такие как иммуносупрессия стероидами отдельно или в комбинации с циклофосфамидом, ВВИГ, ритуксимабом, плазмаферез и иммуноадсорбция, используются для элиминации и эрадикации ингибитора FVIII и, тем самым, восстановления коагуляционной активности FVIII.

Гематологические злокачественные новообразования могут быть связаны или могут быть основной причиной ПГА. Среди этих злокачественных новообразований наиболее распространены лимфопролиферативные заболевания. Ассоциация ПГА с новообразованиями плазматических клеток (plasma cells neoplasms, PCN), по-видимому, встречается редко и составляет всего 14% случаев ПГА, связанных с гематологическими злокачественными новообразованиями.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Мы описываем случай 77-летнего пациента европеоидной расы (Швейцария), у которого была диагностирована ПГА и вялотекущая ММ в качестве основной причины. ПГА лечили преднизолоном, циклофосфамидом, иммуноадсорбцией. Обширное обследование выявило PCN как единственное заболевание, связанное с ПГА или лежащее в ее основе.

Для долгосрочного контроля над ПГА мы сочли необходимым лечение PCN, и была начата схема VRD (бортезомиб, леналидомид и дексаметазон). Из-за многочисленных осложнений VRD был снижен до VRD-lite после 2-х циклов. После 9 циклов индукционной терапии и 5 циклов консолидирующей терапии у пациента наступила полная ремиссия ПГА и очень хорошая частичная ремиссия PCN.

Мы провели обзор литературы, чтобы выявить дополнительные случаи этой редкой ассоциации, и выявили 15 других случаев. Представлены описания случаев, включая последовательность возникновения ПГА и PCN, лечение, эволюцию и исход.

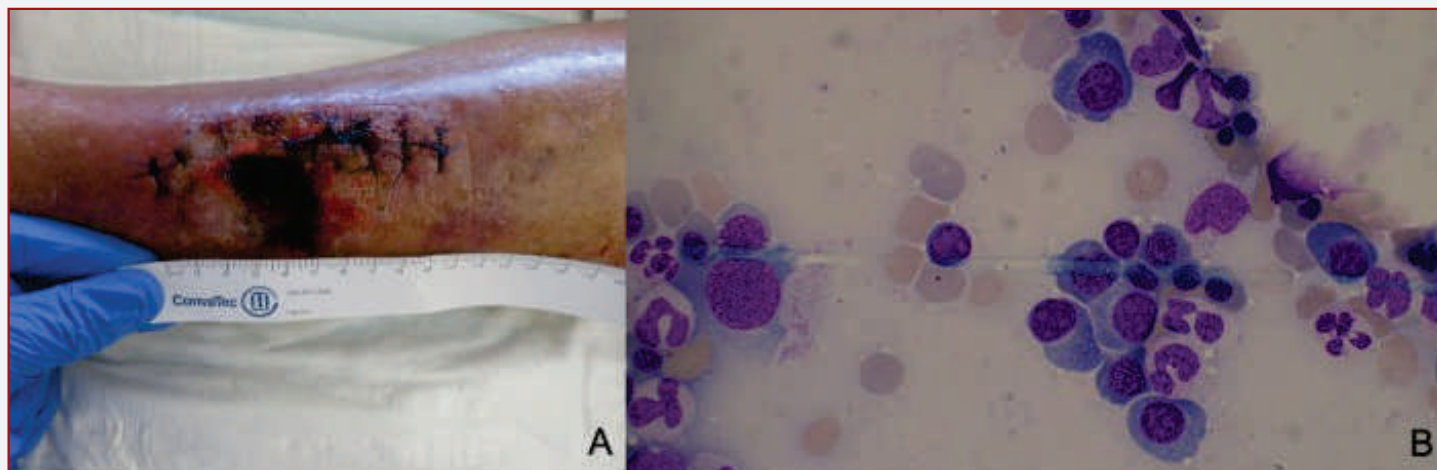
Наш случай вместе с 15 другими случаями, описанными в литературе, подчеркивает возможность PCN как основной причины ПГА. Врачам следует рассмотреть возможность включения электрофореза белков, иммунофиксации и анализа свободных легких цепей в лабораторную диагностику при лечении пациентов с ПГА.

Возникновение чрезмерного и необъяснимого кровотечения у пациентов с диагнозом PCN должно вызвать подозрение на вторичную ПГА и вызвать запрос на коагуляционные тесты, особенно у пациентов, получающих иммуномодулирующие препараты, такие как талидомид или леналидомид.

Кроме того, раннее вмешательство с помощью иммуноадсорбции может спасти жизнь в случаях с высокими титрами ингибиторов FVIII, особенно когда необходимы хирургические вмешательства.

ПРЕЗЕНТАЦИЯ КЕЙСА. 77-летний швейцарский мужчина европеоидной расы был госпитализирован в периферийную больницу из-за компартмент-синдрома его левой голени после незначительной травмы (рис. А). На УЗИ была задокументирована крупная (13×8×0,6см) изолированная гематома голени, но дальнейшая физическая оценка пациента была ничем не примечательна.

При поступлении прервана антикоагулянтная терапия апиксабаном, назначенным по поводу мерцательной аритмии. В семейном и личном анамнезе пациента отрицательны гематологические заболевания. 2 месяцами ранее пациент без осложнений прошел колоноскопию с полипэктомией из-за возникновения мелены. С тех пор не было доступных тестов на коагуляцию. Несмотря на 2



Синдром сдавления после операции

Плазматические клетки в аспирате костного мозга

оперативных вмешательства, кровотечение в области голени сохранялось. Через 6 дней после первоначальной госпитализации была заподозрена ПГА, и пациент был переведен в нашу больницу.

Результаты лабораторного обследования пациента выявили пролонгированное АЧТВ 119 секунд (N 25,0–36,0 секунд) и FVIII 2% в присутствии ингибитора FVIII с высоким титром 102 БЕ/мл, которые подтвердили диагноз ПГА.

Дополнительное диагностическое исследование выявило уровень каппа-парапротеина IgG 9,2 г/л, а также слегка сниженный уровень Hb 106 г/л. Скорректированный на альбумин кальций в сыворотке

пациента составлял 2,38 ммоль/л, креатинин сыворотки 103 мкмоль/л, β 2-микроглобулин 3,0 мг/л, ЛДГ 301 ед/л, свободные легкие цепи каппа 41,1 мг/л и лямбда 10,9 мг/л, и соотношение свободных легких цепей 3,77.

MPT исключила ММ с очаговым поражением костей. Последующая биопсия костного мозга показала инфильтрацию клональными плазматическими клетками 15% (рис. В). Кроме тлеющей миеломы, никаких других заболеваний, потенциально лежащих в основе ПГА, выявлено не было.

Лечение преднизолоном (1 мг/кг массы тела) и циклофосфамидом (150 мг/день) было начато в день поступления в нашу больницу. Из-за неминуемого компартмент-синдрома и потенциальной необходимости дальнейших хирургических вмешательств была начата иммуноадсорбция в соответствии с модифицированным протоколом Bonn Malmö для быстрого выведения ингибитора FVIII.

Всего мы провели 7 сеансов иммуноадсорбции, обрабатывая примерно 2 общих объема плазмы пациента за сеанс в течение следующих 13 дней. В течение 1 месяца АЧТВ и FVIII нормализовались, тогда как титр ингибитора FVIII значительно снизился, но все еще определялся (1,04 БЕ/мл).

Введение центрального венозного катетера (ЦВК) для иммуноадсорбции, а также биопсию костного мозга проводили под прикрытием инфузий rFVIIa (NovoSeven; Novo Nordisk). Наносили от 1 до 3 доз по 90 мкг/кг массы тела. Заживление раны на голени замедлилось, и из-за некроза кожи возникла необходимость в хирургической ревизии. К этому времени АЧТВ пациента уже нормализовалось и инфузии rFVIIa не потребовались.

Отсутствие полной ремиссии ПГА побудило нас начать схему VRD (бортезомиб, леналидомид, дексаметазон) для лечения тлеющей миеломы пациента. После 2 циклов уровень ингибитора FVIII снизился до 0,31 БЕ/мл. Моноклональный Ig все еще определялся иммунофиксацией, но больше не поддавался количественному определению. Впоследствии интенсивность лечения была снижена до режима VRD-lite из-за тромбоцитопении, легкой полинейропатии и признаков застойной сердечной недостаточности. За время наблюдения кровотечения больше не было.

После 9 циклов индукционной терапии и 5 циклов консолидирующей терапии по схеме VRD-lite у пациента наблюдалась полная ремиссия ПГА и очень хорошая частичная ремиссия PCN (таблица 1, пациент 16).

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С АССОЦИАЦИЕЙ ПГА И НПК – СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

№ па-циен-та	Автор, год	Пол	Воз-раст (лет)	Пер-вич-ный диаг-ноз	Виды кровоте-чений	FVIII: С (%)	Инги-битор FVIII (БЕ/мл)	Гемос-таз	Эрадикация ингибитора FVIII	Резуль-тат ПГА	Пара-протеин	Лечение PCN	Резуль-тат PCN	Живой / умер
1	Glueck et al., 1965	М	70	PCN	под кожу и в слизистые, кровоизлияния в сетчатку	нет данных	нет данных	нет данных	циклофосфамид	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
2	Loftus et al., 1994	Ж	58	PCN	под кожу и в слизистые, внутрибрюшные	8	36	FVIII, свиной FVIII	стероиды, циклофосфамид	кровооче-ние про-должилось	легкая цепь лямбда	мелфалан	нет данных	умер от внутри-брюшного кровоте-чения
3	Stricker et al., 1994	М	52	ПГА	внутрибрюшные	2	17,8	FVIII, СЗП	стероиды, плазмаферез	нормаль-ные АЧТВ и FVIII	легкая цепь каппа	интер-ферон-α, ауто-ТГСК	полная ремиссия	умер от внезапной сердечной смерти
4	Sallah et al., 2000	Ж	58	ПГА	под кожу и в слизистые	< 1	28	свиной FVII, АКПК ФЕЙБА	стероиды, плазмаферез	ингибитор FVIII сохранился	нет данных	мелфалан	умерла	умерла от острой почечной недостаточ-ности / кровоте-чения
5	Holme et al., 2005	М	58	ПГА	ятрогенные	6	20	АКПК ФЕЙБА	стероиды, циклофосфамид	нет данных	нет данных	нет данных	частичная ремиссия	живой
6	Sari et al., 2009	Ж	43	ПГА	ятрогенные	6	10	без лечения	без лечения	нормальная коагуляция	IgG каппа	VinOD, ауто-ТГСК	полная ремиссия	нет данных
7	Decaux et al., 2009	Ж	44	PCN	под кожу и в слизистые	6	29	rFVIIa	ритуксимаб	нет данных	IgG каппа	нет данных	нет данных	нет данных
8	Muzaffar et al.	М	65	PCN	перикардиль-ные, гемартрозы	< 5	9.5	АКПК ФЕЙБА, СЗП	ВВИГ, ритуксимаб	FVIII:С 22%, без ингиби-тора FVIII	легкая цепь лямбда	VTD	полная ремиссия	живой
9	Saburi et al., 2015	Ж	67	ПГА	нет данных	2	4.9	без лечения	стероиды, циклофо-сфамид	нормальные АЧТВ и FVIII ингибитор FVIII 4.85 БЕ/мл	нет данных	VD, LCD	полная ремиссия	нет данных
10	Ross et al.	Ж	64	ПГА	под кожу и в слизистые, кровохарканье	17	5	rFVIIa	стероиды	нормальная коагуляция	IgM каппа	VTD	нет данных	нет данных
11	Innao et al.	М	67	PCN	нет данных	28	нет данных	FVIIa	без лечения	нормальная коагуляция	IgG каппа, легкая цепь каппа	VMP, ауто-ТГСК	полная ремиссия	живой
12	Brás et al.	М	87	PCN	под кожу и в слизистые, внутримышечные	1.4	18.4	АКПК ФЕЙБА	стероиды, циклофосфамид, В	нормальное АЧТВ, FVIII: С 36%, ингибитор FVIII 0.8 БЕ/мл	IgG каппа	VMP, ауто-ТГСК	частичная ремиссия	нет данных

№ па-циен-та	Автор, год	Пол	Воз-раст (лет)	Пер-вич-ный диаг-ноз	Виды кровоте-чений	FVIII: С (%)	Инги-битор FVIII (БЕ/мл)	Гемос-таз	Эрадикация ингибитора FVIII	Резуль-тат ПГА	Пара-протеин	Лечение PCN	Резуль-тат PCN	Живой / умер
13	Napolitano et al. 2017	Ж	59	ПГА	под кожу и в слизистые, гемартрозы, внутрибрюшные	12	70	rFVIIa, АКПК ФЕЙБА	стероиды, ритуксимаб	нормальная коагуляция	IgG лямбда	VMP	полная ремиссия	живой
14	Kawashima et al. 2018	М	52	PCN	внутримышечные	17	1	rFVIIa	без лечения	нормальная коагуляция	IgA каппа	VD, VCD, VTD, LD, ауто-TГСК, алло-TГСК	полная ремиссия	живой
15	Sourdeau et al. 2019	М	78	PCN	в мягкие ткани	< 1	19	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	VCD	нет данных	нет данных

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ. Чтобы дополнительно прояснить эту редкую связь ПГА и PCN, мы просмотрели опубликованную литературу в PubMed, используя следующие поисковые термины: «гемофилия», «ингибитор», «фактор VIII», «миелома», «расстройство плазматических клеток» или «новообразование, «тлеющая миелома», «МГНГ», «моноклональная гаммапатия» и «парапротеин». Наш поиск выявил еще 15 случаев. Описание случаев, включая последовательность возникновения ПГА и PCN, лечение, эволюцию и исход, представлены в Таблице 1.

Мы обнаружили 9 пациентов мужского пола и 7 пациентов женского пола с диагнозами ПГА и PCN. Их средний возраст на момент постановки диагноза ПГА составлял 61,5 (диапазон 43–87) лет. Кровотечение из мягких тканей было наиболее частым типом кровотечения (7 из 16 пациентов; 43%), что соответствует другим сообщениям. Медиана титра ингибиторов FVIII у пациентов составила 18,7 БЕ/мл (диапазон 1–102 БЕ/мл; данные по 2 пациентам отсутствуют). У 2 пациентов диагноз ПГА был установлен после массивного кровотечения на фоне инвазивных и хирургических процедур и у 1 пациента после опасного для жизни перикардального кровотечения и гемартроза. ПГА с активным кровотечением была клиническим признаком и предшествовала диагностике PCN в 6 случаях (38%) (таблица 1, случаи 4, 5, 6, 10, 13, 16), тогда как в остальных случаях сначала была диагностирована PCN. В 3 случаях ПГА считалась вторичной по отношению к лечению ММ. Причастными препаратами были интерферон альфа, леналидомид и талидомид. Информация о типе парапротеина была доступна в 11 случаях, но не было различимо конкретного типа Ig или клональной легкой цепи.

Гемостатическое лечение ПШД потребовалось в 11 случаях. Средний титр ингибитора FVIII составлял 19,2 (диапазон 1–70) БЕ/мл, тогда как у 3 пациентов, которым не требовалось гемостатическое лечение, титр ингибитора FVIII составлял 4,85, 10 и 102 БЕ/мл соответственно. Это подчеркивает тот факт, что титры ингибиторов FVIII при ПГА не обязательно коррелируют с тяжестью проявлений кровотечения.

Наш пациент получал rFVIIa только профилактически перед введением катетера и биопсией костного мозга. При иммуноадсорбции наблюдалось быстрое повышение коагуляционной активности FVIII до безопасного уровня, и дальнейшее лечение обходными препаратами не потребовалось.

Была предпринята попытка эрадикации ингибитора только стероидами (n=4) или в комбинации с циклофосфамидом (n=5), только циклофосфамидом (n=1) и ритуксимабом (n=3). Плазмаферез и иммуноадсорбция для удаления АТ к FVIII были выполнены у 2 и у 1 пациента (наш пациент) соответственно. Учитывая длительный период наблюдения, в 16 случаях применялись различные схемы терапии для лечения основного диагноза PCN (подробности приведены в Таблице 1).

На момент составления отчета 13 пациентов были живы, тогда как 2 из 3 умерших пациентов умерли от геморрагических осложнений. Информация об исходе ПГА и/или PCN была доступна для 9 из 13 выживших: у 6 были нормальные тесты на коагуляцию, а у 2 активность FVIII была слегка снижена. PCN находился в полной или частичной ремиссии в 7 и 2 случаях соответственно. У 1 пациента (случай 7 в Таблице 1) была спонтанная ремиссия ингибитора FVIII без какого-либо лечения.

Таким образом, случай нашего пациента вместе с 15 другими случаями, описанными в литературе, подчеркивает возможность PCN как основной причины ПГА. Возникновение обильных и необъяснимых кровотечений у пациентов с диагнозом PCN должно вызвать подозрение на вторичную ПГА и потребовать проведения тестов на коагуляцию, особенно у пациентов, получающих иммуномодулирующие препараты, такие как талидомид или леналидомид.

Вопрос о том, может ли только лечение PCN контролировать ПГА в этих случаях, остается открытым; 11 из 16 (69%) зарегистрированных случаев лечились от обоих заболеваний.

По нашему опыту, раннее вмешательство с помощью иммуноадсорбции может спасти жизнь в случаях с высоким титром ингибитора FVIII, особенно у пациентов, нуждающихся в хирургическом вмешательстве. Модифицированный протокол Bonn Malmö полезен для руководства ПГА-терапией, включающей иммуноадсорбцию.

ПРИБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. 70-летняя женщина без геморрагического диатеза в личном или семейном анамнезе поступила в отделение неотложной помощи с месячным анамнезом перемежающихся носовых кровотечений. Ее первоначальное лабораторное исследование показало тяжелую макроцитарную анемию и начало почечной недостаточности.

Был поставлен предположительный диагноз уремической дисфункции тромбоцитов, и пациенту была назначена передняя тампонада носа и десмопрессин.

Однако у пациента продолжалось кровотечение даже при передней тампонаде носа. Исследования коагуляции показали: АЧТВ 89,3 секунды, ПВ 15,7 секунд и тромбоциты 246 000/дл. Скрининг ингибиторов в микс-тесте позволил предположить наличие циркулирующих ингибиторов; уровни FVIII и FIX составляли 275% и 223% от контрольного диапазона соответственно. Анализ ингибиторов FVIII был положительным.

Дальнейшее обследование на анемию и почечную недостаточность выявило моноклональный белок лямбда в сыворотке и моче пациента. Исследование скелета показало значительные литические поражения черепа и других костей. Был поставлен диагноз ММ.

ОБСУЖДЕНИЕ. ПГА — редкое аутоиммунное заболевание, связанное с образованием ингибирующих АТ против FVIII. Ежегодная заболеваемость колеблется от 1 до 1,5 человек на миллион. Эти АТ связаны с высокой смертностью - тяжелые кровотечения возникают у 90% пораженных пациентов с уровнем смертности от 8 до 22%.

Около 10% случаев ПГА являются вторичными по отношению к солидным злокачественным новообразованиям. Появление у нашего пациента нового гемофилического диатеза, связанного с наличием ингибитора FVIII, в высокой степени свидетельствует о недавно приобретенной гемофилии, вторичной по отношению к ММ. Уровень FVIII низкий у пациентов с ПГА, но у нашего пациента он был высоким, что, вероятно, могло быть связано с использованием десмопрессина.

ВЫВОДЫ. У пациентов с тяжелым или рефрактерным кровотечением при дифференциальной диагностике следует учитывать АТ к FVIII, а у пациентов с диагностированной ПГА следует искать основную этиологию, такую как аутоиммунное заболевание или злокачественное новообразование.

Опубликовано в журнале «Turkish Journal of Hematology», Turk J Haematol. 2017 Jun; 34(2): 184–185. Авторы: Vanessa Innao, Alessandro Allegra, Rosalba Morreale, Sabina Russo, Caterina Musolino (Медицинский факультет Мессинского Университета, кафедра патологии и развития взрослых, отделение гематологии, г. Мессина, Италия)

ИСЧЕЗНОВЕНИЕ ПГА ПОСЛЕ ПОЛНОЙ РЕМИССИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

РЕДАКТОРУ. Приобретенные ингибиторы против факторов свертывания крови представляют собой эндогенно продуцируемые патологические вещества, которые либо непосредственно связываются с факторами свертывания крови, либо ингибируют их реакции. ПГА вызывается поликлональными ингибирующими IgG (преимущественно IgG1 и IgG4) против FVIII. Они связываются с доменами A2, A3 или C2 молекулы FVIII, блокируя его взаимодействие с активным FIX, фосфолипидами и VWF. Нарушенное соотношение клеток CD4+ Th1 и Th2 играет роль в продукции и реактивности АТ.

Ингибиторы FVIII чаще всего связаны с аутоиммунными заболеваниями, приемом лекарств, ИСТ, злокачественными новообразованиями или акушерскими травмами в послеродовом периоде.

Здесь мы сообщаем о редком случае пациента с ПГА и ММ, где исчезновение гематологического злокачественного новообразования на фоне химиотерапии привело к регрессу нарушения свертывания крови.

Под наше наблюдение по поводу плазмоцитомы попал мужчина 67 лет. Примечательно, что его прошлая медицинская история включала как высокое АД, так и замену тазобедренного сустава. Его сопутствующим лекарством был только лацидипин. В 2009 г. больному выполнена холецистэктомия без кровотечения. В 2014 году ему было выполнено хирургическое иссечение базально-клеточного

рака грудной области без кровотечения.

В 2014 году в другом гематологическом центре у больного диагностирована врожденная легкая форма гемофилии А и МГНГ IgG каппа. В то время FVIII составлял 29,1%. Он также прошел тест на десмопрессин, который показал увеличение активности FVIII (15% на исходном уровне) до 90% через 60 минут. Присутствовало повышение уровня IgG (2319 мг/дл), в то время как остальные Ig были в пределах нормы. В сыворотке и моче определялся моноклональный белок IgG k-типа.

В 2015 году диагноз плазмоцитомы был поставлен в результате биопсии аномальной ткани, выполненной во время вертебропластики по поводу патологического перелома L3. Ортопедическое вмешательство выполняли с премедикацией rFVIII. Пациент привлек наше внимание с активностью FVIII 28%, ПВ в пределах нормы и удлинённым АЧТВ (44,1 секунд).

Электрофоретический анализ белков сыворотки показал моноклональный пик в пределах γ -глобулина, увеличение IgG и подавление всех других компонентов. Электрофорез белков сыворотки показал моноклональную свободную цепь k-light.

Биопсия костного мозга, выполненная после инфузионной терапии rFVIII, показала 50% плазматических клеток. Поэтому был поставлен диагноз MM IgG каппа, стадия IIA Durie-Salmon, I ISS.

Он начал лечение бортезомибом внутривенно и перорально мелфаланом и преднизолоном в сочетании с ежемесячными инфузиями бисфосфонатов, всего 6 циклов. При переоценке заболевания отмечен строгий полный ответ, а также отмечена нормализация показателей свертывания крови, при этом активность FVIII составила 98%. Затем пациент был мобилизован высокими дозами циклофосфида и аутотрансплантирован, сохраняя строгий полный ответ по сей день.

Диагностика ПГА может быть затруднена. Его часто не распознают или ошибочно диагностируют как другие приобретенные геморрагические расстройства, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови, приобретенные ингибиторы VFW и приобретенный дефицит FXIII.

Ассоциация ПГА и MM встречается редко; таких сообщений в литературе немного. Тем не менее, своевременная диагностика этого приобретенного нарушения свертываемости крови необходима для лечения, направленного на остановку кровотечения и подавление ингибиторов.

В нашем случае ошибочный диагноз привел не только к поздней диагностике реального нарушения свертывания крови, но, возможно, и к поздней диагностике самого злокачественного гематологического новообразования, фактически ответственного за коагуляционную дисфункцию.

Как солидные опухоли, так и гематологические злокачественные новообразования, особенно лимфопролиферативные заболевания, способны предрасполагать или быть связаны с ростом этих АТ к FVIII.

В небольшом количестве работ изучалась генетическая основа ПГА из-за нарушения иммунной толерантности. Павлова и др. указали на более высокие частоты аллелей человеческого лейкоцитарного антигена класса II DRB*16 (отношение шансов [ОШ]: 10,2) и DQB*0502 (ОШ: 2,5). В другой работе аллель CTLA-4 +49G был повышен у этих пациентов с ОШ 2,17, и эти данные не были подтверждены при врожденной гемофилии.

В заключение ясно, что в нашем случае восстановление иммунокомпетентности, полная ремиссия ММ и исчезновение ПГА являются тесно связанными событиями. Фактически, предыдущие работы показали, что лечение основного рака приводило к исчезновению ингибитора у 22% пациентов.

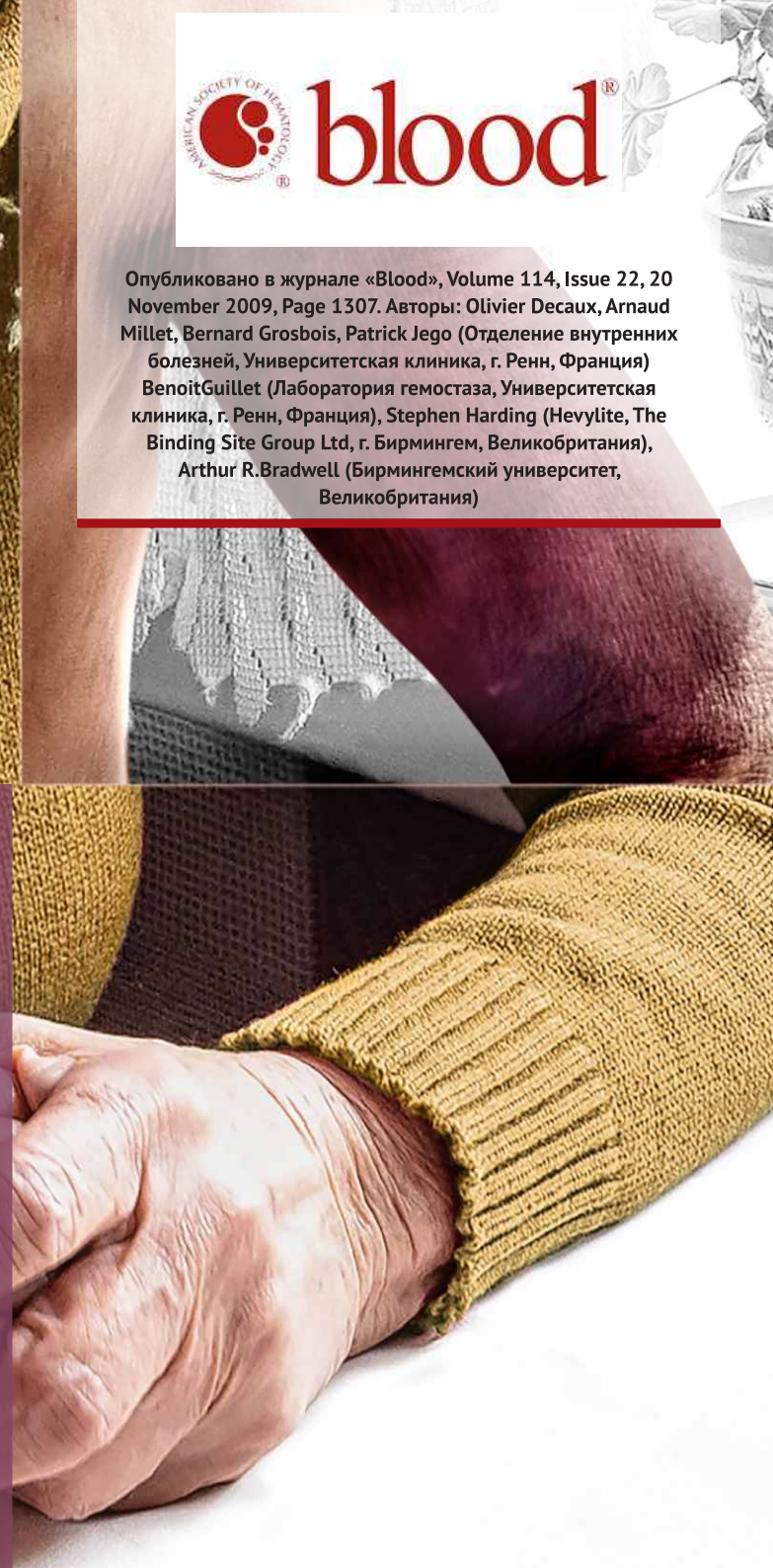
Наконец, поскольку ММ лечится, но при этом является неизлечимым до конца заболеванием, будет интересно продолжать внимательно следить за коагуляцией у пациента в случае рецидива, чтобы оценить, может ли это привести к повторному появлению ингибиторов FVIII.



blood[®]

Опубликовано в журнале «Blood», Volume 114, Issue 22, 20 November 2009, Page 1307. Авторы: Olivier Decaux, Arnaud Millet, Bernard Grosbois, Patrick Jego (Отделение внутренних болезней, Университетская клиника, г. Ренн, Франция) Benoit Guillet (Лаборатория гемостаза, Университетская клиника, г. Ренн, Франция), Stephen Harding (Hevylite, The Binding Site Group Ltd, г. Бирмингем, Великобритания), Arthur R. Bradwell (Бирмингемский университет, Великобритания)

**ПРИБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ,
СВЯЗАННАЯ С ТЛЕЮЩЕЙ
МИЕЛОМОЙ: ДЕМОНСТРАЦИЯ ТОГО,
ЧТО МОНОКЛОНАЛЬНАЯ
ГАММАПАТИЯ ДЕЙСТВУЕТ
КАК ИНГИБИТОР ФАКТОРА VIII**



АБСТРАКТ. Женщина 44 лет поступила с метроррагией. Коагуляционные пробы выявили удлинение АЧТВ до 77 секунд (контроль 33 секунды), которое не поддавалось коррекции смешиванием с нормальной плазмой. Уровень активности FVIII был снижен до 0,06 МЕ/мл. Анализ Bethesda продемонстрировал присутствие ингибитора FVIII в концентрации 29 БЕ/мл.

Другие исследования коагуляции были в пределах нормы. Электрофорез белков сыворотки выявил моноклональную полосу в гамма-области. Моноклональная гаммапатия IgA каппа была подтверждена иммунофиксацией. Концентрация каппа-IgA составила 2,1 г/л. Уровень Hb составил 13,1 г/дл, креатининемия 80 мкмоль/л и кальциемия 2,38 ммоль/л.

При стандартной рентгенографии костей и МРТ позвоночника литических поражений кости не выявлено. Аспирация костного мозга показала инфильтрацию 11% плазматических клеток. Был поставлен диагноз тлеющей ММ IgA каппа, ассоциированной с ПГА.

Пациентка первоначально получала четыре инфузии ритуксимаба без значительного эффекта. Несколько эпизодов умеренных маточных кровотечений лечили инфузиями rVIIa. Примечательно, что никаких других кровотечений у нее никогда не было. Наконец, электрокоагуляция эндометрия окончательно остановила метроррагию, несмотря на сохранение активности ингибитора FVIII. Учитывая, что ПГА больше не проявлялась симптомами и не было других осложнений, связанных с ММ, специфическое лечение ММ не предлагалось.

Для исследования связи между тлеющей миеломой IgA-каппа и активностью ингибитора FVIII использовали *ex vivo* поликлональные АТ, специфичные к IgA-каппа или IgA-лямбда. Эти АТ нацелены на уникальные конформационные эпитопы, расположенные на стыках тяжелых цепей и легких цепей Ig (Binding Site Group Ltd).

Анализ Bethesda выполняли на плазме пациента, разбавленной в соотношении 1/30 (конечная концентрация моноклонального каппа-IgA пациента: 0,07 г/л), смешанной либо с АТ против IgA-каппа, либо против IgA-лямбда (конечная концентрация: 2,5 г/л). Активность против FVIII снижалась при добавлении анти-IgA-каппа-АТ (7,2 ЕД/мл), но не при добавлении анти-IgA-лямбда-АТ (24 ЕД/мл).

Мы подтвердили эти результаты, используя стадию осаждения полиэтиленгликолем. Плазму пациента смешивали с анти-IgA-каппа-АТ (конечная концентрация 9,2 г/л) и ПЭГ (3%). После центрифугирования активность ингибитора FVIII в супернатанте полностью подавлялась (<0,4 ЕД/мл).

В качестве контроля титр не изменился (24 BU/мл), когда использовали анти-IgA лямбда по тому же протоколу. Эти результаты позволяют предположить, что моноклональный белок IgA отвечает за активность ингибитора FVIII.

ПГА — редкое аутоиммунное заболевание, при котором у пациентов вырабатываются АТ, направленные против FVIII, что приводит к клинически значимому геморрагическому диатезу. В 50% случаев основное заболевание не обнаруживается; однако в 10% случаев имеется связь с лежащим в основе злокачественным новообразованием, солидным или гематологическим.

В этом отчете мы описали случай пациента с тлеющей миеломой IgA каппа, у которого была ПГА, и продемонстрировали, что моноклональный белок IgA действует как ингибитор FVIII. Широкий спектр аутоиммунных явлений часто осложняет гемобластозы, а ПГА считается следствием нарушения иммунной регуляции с обычно олигоклональным профилем анти-FVIII. Понимание основных патогенетических механизмов, ответственных за ПГА может помочь оптимизировать лечение.

Опубликовано в журнале «BMJ Case Reports». BMJ Case Rep 2020 Sep 6;13(9):e230798. Авторы: Lisa B Pinchover (Пресвитерианская больница Нью-Йорка / Медицинский центр Weill Cornell, г. Нью-Йорк, США), Rami Alsharif (Отделение Гематологии/Онкологии, Ассоциированный сотрудник медицинского факультета Университета Джорджа Вашингтона, г. Вашингтон, США), Talia Bernal (Медицинский факультет, Система здравоохранения Университета Дьюка, г. Дарем, Северная Каролина, США).

ПРИБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ А ВТОРИЧНАЯ ПО ОТНОШЕНИЮ К МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ: МЕНЕДЖМЕНТ ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКИМ МИТРАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ

АБСТРАКТ. 77-летний мужчина с механическим митральным клапаном, принимающий варфарин, поступил с острым падением уровня Hb и большой спонтанной гематомой. У него была обнаружена коагулопатия с удлинением АЧТВ.

Дальнейшее обследование выявило уровни FVIII менее 1%, аномальный микс -тест и повышенный титр ингибитора FVIII, что соответствует приобретенному ингибитору к FVIII (или ПГА). Учитывая положительный результат биопсии костного мозга на плазмоклеточную миелому, эта коагулопатия была расценена как ПГА, вторичная по отношению к ММ.

Антикоагулянтная терапия у этого пациента была сложной задачей из-за его механического митрального клапана. И, хотя у пациента был риск тромбоза из-за механического митрального клапана, у него также присутствовали геморрагический диатез и анемия, не реагирующие на переливание крови. Было принято решение о проведении антикоагулянтной терапии и начато лечение ММ, которое включало CyBorD, ритуксимаб и даратумумаб.

После начала лечения показатели АЧТВ и FVIII нормализовались. В конце концов он возобновил антикоагулянтную терапию под руководством лечащего врача.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ФЕЙБА®

Регистрационный номер: РК-ЛС-5N®018682, РК-ЛС-5N®018683 от 18.01.2017 г. **Международное непатентованное или группировочное название:** антиингибиторный коагулянтный комплекс. **Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа.** Гемостатическое средство. **Код АТХ** B02BD03. **Показания к применению.** Лечение кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А; лечение кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии В, при отсутствии специфического лечения; лечение кровотечений у пациентов с приобретенными коагулопатиями вследствие ингибиторов к фактору VIII; профилактика кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, перенёсших массивные кровотечения в прошлом и имеющих риск значительных кровотечений). **Противопоказания.** Препарат Фейба® не должен применяться при следующих состояниях, если имеются терапевтические альтернативы Фейба®: повышенная чувствительность к активному веществу или к вспомогательным веществам; диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром); острый тромбоз или эмболия (включая инфаркт миокарда). **Способ применения и дозы.** Для внутривенных инъекций или инфузий. Скорость введения препарата не должна превышать 2 ЕД/кг массы тела/мин. **Дозы.** При выборе дозы и частоты введения следует руководствоваться клинической эффективностью в каждом индивидуальном случае. Рекомендуется применять препарат Фейба® в дозе от 50 до 100 ЕД/кг массы тела. При этом не следует превышать разовую дозу 100 ЕД/кг массы тела и суточную дозу 200 ЕД/кг массы тела. **Спонтанные кровотечения:** Кровоизлияния в суставы, мышцы и мягкие ткани. В случаях кровотечений малой и средней интенсивности рекомендуются дозы препарата Фейба® от 50 до 75 ЕД/кг массы тела каждые 12 часов. В случаях обширных кровоизлияний в мышцы и мягкие ткани, в частности, при забрюшинных гематомах, рекомендуемая доза составляет 100 ЕД/кг массы тела каждые 12 часов. **Хирургические вмешательства:** Рекомендуемая разовая доза составляет 50-100 ЕД/кг массы тела каждые 6 часов, не превышая максимальную суточную дозу 200 ЕД/кг массы тела. **Профилактическое лечение:** Для профилактики кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора и частыми кровотечениями после неудачи индукции иммунной толерантности (ИИТ) или когда ИИТ не проводилась рекомендуемая доза составляет 70-100 ЕД/кг массы тела через день. Если необходимо, доза может быть увеличена до 100 ЕД/кг массы тела в день или может быть постепенно снижена; Для профилактики кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора во время проведения индукции иммунной толерантности (ИИТ) препарат Фейба® может назначаться одновременно с фактором VIII, в интервале доз 50-100 ЕД/кг массы тела дважды в день, пока титр ингибитора не уменьшится до <2 ВУ. **Побочные эффекты.** Препарат Фейба® может вызывать реакции гиперчувствительности аллергического типа, в частности, крапивницу, отек Квинке, желудочно-кишечные проявления, бронхоспазм и гипотензию. Эти реакции могут быть очень серьезными и носить системный характер (в частности, анафилаксия с крапивницей и отеком Квинке, бронхоспазм, и анафилактический шок). Другие инфузионные реакции, такие как озноб, гипертермия и гипертензия также отмечались при применении препарата. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы.* Диссеминированное внутрисосудистое свертывание, повышение титра ингибитора (анамнестический ответ). *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.* Инфаркт миокарда, тахикардия, тромбоз, венозный тромбоз, артериальный тромбоз, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, приливы крови к коже лица. *Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.* **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** При совместном применении с препаратом Фейба® системных антифибринолитиков, таких как транексамовая и аминокапроновая кислоты, следует учитывать возможность тромбообразования. При необходимости комбинированного применения антифибринолитики не следует использовать в течение 6 - 12 часов после введения препарата Фейба®. Препарат Фейба® не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, поскольку это может повлиять на эффективность и безопасность использования препарата. В клинических исследованиях эмицизумаба, в которых субъекты исследования получали препарат Фейба® в качестве компонента терапии прорывного кровотечения, сообщалось о случаях развития тромботической микроангиопатии, что может указывать на существование потенциальных лекарственных взаимодействий между эмицизумабом и Фейба®. **Особые указания.** При терапии препаратом Фейба® следует уделять особое внимание пациентам, находящимся на низкосолевого диеты, так как количество натрия в максимальной суточной дозе препарата может превышать 200 мг. Для получающих эмицизумаб пациентов, которым предстоит назначение препарата Фейба®, необходимо провести оценку пользы и рисков, и такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским контролем. Препарат Фейба® содержит изогемагглютинины групп крови (анти-А и анти-В), поэтому пассивная передача антител к антигенам эритроцитов может влиять на некоторые серологические тесты на антитела к эритроцитам (например, проба Кумбса). В случае неадекватного ответа на лечение препаратом рекомендуется контролировать количество тромбоцитов и, при необходимости, провести коррекцию. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту.



ТОО «Такеда Казахстан»
050040, г. Алматы, ул. Зеина Шашкина, 44
Тел.: +7 (727) 244 4004; +7 (727) 244 4005

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ