

Kazanılmış Faktör VIII ve IX İnhibitörü Olan Hastalarda İmmünosüpresif Tedavi Etkinlik ve Güvenilirliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Efficacy and Safety Immunosuppressive Therapy in Patients with Acquired Factor VIII and IX Inhibitor

© Derya Koyun, © Güldane Cengiz Seval, © Sinem Civriz Bozdağ, © Muhit Özcan, © Pervin Topçuoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Mortalitesi yüksek kanamalara yol açabilen ve nadir gözlemlenen kazanılmış faktör inhibitörü olan hastalarda, immünosüpresif tedavi etkinlik ve güvenilirlik sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2018-Mart 2022 tarihleri arasında merkezimizde kazanılmış faktör inhibitörü ile takip ve tedavi edilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşı 65 (aralık, 43-76) dördü erkek toplam yedi hasta dahil edildi. Faktör inhibitör gelişim nedenleri; postpartum dönem (n=1), lupus antikoagülan (n=1), ileri yaş (n=2) ve malignite (n=3) olup, tüm hastalarda ortalama takip süresi 9 ay (aralık, 2-46 ay) idi. Dört hastada tanıda yüksek titreli inhibitör vardı [ortalama: 7,06 BÜ/mL (aralık, 5,76-100)] ve tümü immünosüpresif tedavi (metilprednizolon ve siklofosfamid kombinasyonu, rituximab) almıştı. Hastaların tamamı immünosüpresif tedaviye yanıt verirken (toplam yanıt oranı %100; tam yanıt %50, kısmi yanıt %50), postpartum dönemde faktör inhibitörü gelişmiş bir hastada rituximab tedavisine yanıt alınmıştır. Hastaların ikisinde kanama sırasında rekombinant aktive-faktör VII (rFVIIa) ve aktive protrombin kompleks konsantreleri (aPCC) hemostazı sağlamıştır. Düşük titrede faktör inhibitörü saptanan üç hasta ise kanama olmadığından immünosüpresif tedavi almamış, hastalarda inhibitör gelişiminden sorumlu neden ortadan kalktığında koagülasyon testleri düzelmiştir.

Sonuç: Kazanılmış yüksek titreli faktör inhibitörü olan hastalarda bilinen tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Dirençli faktör inhibitör tedavisinde rituximab alternatif bir seçenek olabilir ve hastalarda hemostazı sağlamada rFVIIa ve aPCC kullanımı etkindir. Düşük titrede faktör inhibitörü olan hastaların tedavisinde ise klinik durum ve altta yatan hastalık göz önünde bulundurularak tedavi planı yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Faktör İnhibitör, İmmünosüpresif Tedavi, Hemostaz

Abstract

Objectives: Acquired factor inhibitor is a rare disorder and can cause life-threatening bleeding. Consequently, we report the efficacy and safety of our patients with acquired factor inhibitor treated with immunosuppressive drugs.

Materials and Methods: We retrospectively investigated acquired factor inhibitor patients who were followed and treated in our center between November 2018 and March 2022.

Results: A total of seven patients, four of whom were male, with a median age of 65 (43-76) were included. Acquired factor inhibitor was associated with malignancy (n=3), advanced age (n=2), postpartum period (n=1) and lupus anticoagulant (n=1). Median follow-up time was 9 months (range, 2-46). High inhibitor titres were detected in four patients [median: 7.06 BU/mL (range, 5.76-100)] and all of them were treated with immunosuppressive drugs (methylprednisone in combination with cyclophosphamide, rituximab). The overall response rate was 100% (n=4) with

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Derya Koyun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 544 434 13 75 E-posta: dr.deryakoyun@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3970-2010

Geliş Tarihi/Received: 19.12.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 17.03.2023

©Telif Hakkı 2023 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Abstract

50% complete response and 50% partial response and one patient who developed the inhibitor in the postpartum period responded to single agent rituximab. To achieve the hemostatic target, recombinant activated clotting factor VII (rFVIIa) and activated prothrombin complex concentrate (aPCC) were used in two out of four patients with active bleeding. Hemostasis was achieved successfully. Three patients developed a low-titre factor inhibitor and immunosuppressive drugs were not started for inhibitor elimination. Coagulation assays disappeared when the underlying condition was self-limited.

Conclusion: Clinical presentation of factor inhibitors is highly variable and optimal treatment is not clearly established. Rituximab might be a promising treatment for therapy-resistant factor inhibitor and bleeding control was achieved with rFVIIa and aPCC. Treatment plan of patients with low-titre factor inhibitor should be provided considering the clinical situation and underlying disease.

Key Words: Factor Inhibitor, Immunosuppressive Therapy, Hemostasis

Giriş

Edinsel faktör inhibitör otoantikoları oldukça nadir olup, hayatı tehdit eden kanamalara yol açabilir. Kanamaların yaklaşık %80'den fazlası deride geniş hematoma veya ekimoz alanlarını içermekle birlikte, ayrıca intramüsküler alan, yumuşak doku, eklem ve mukozalarda da (epistaksis, gastrointestinal kanama, hematüri) görülebilir (1). Edinsel faktör inhibitör meydana gelme nedeni çoğunlukla idyopatik olup, otoimmün hastalık, malignite (en sık sırasıyla prostat adenokarsinom, akciğer kanseri, kolon kanseri; hematolojik malignite en sık sırasıyla lenfoma, kronik lenfosit lösemi, plazma hücreli diskrazi), enfeksiyon, ilaç ilişkili ve postpartum dönemde gelişebilir (2-4).

Kazanılmış inhibitörler genellikle faktör VIII'e (FVIII) karşı gelişmekte olup, diğerleri çok daha nadirdir (2). Kanser nedeni kazanılmış FVIII inhibitörü olan hastalar, idyopatik olanlara karşılaştırıldığında tekrarlayan kanamaların daha sık görüldüğü ve inhibitör eradikasyon tedavisine tam yanıtın daha az oranda olduğu gözlemlenmiştir (5,6). Bununla birlikte, kanamaların faktör seviyesi ve inhibitör titresine ilişkili olmadığı bilinmektedir (7). Faktör inhibitörü gelişen hastalarda en uygun tedavi seçeneği henüz bilinmemekle birlikte, tedavide uzun süreli immünoşüpresyon ve maliyetli faktör replasmanı uygulanır. Tedavide amaç, kanamayı engellemek veya kontrol altına almak, inhibitör eradikasyonu, sekonder gelişimli faktör inhibitöründe altta yatan hastalığı kontrol altına almaktır. Tedavi genellikle merkezin klinik deneyimine göre verilmekte olup, bilinen tedavi seçeneklerinin birbirine üstünlüğü kanıtlanmamıştır (8,9). Biz bu çalışmada kendi merkezimizde kazanılmış faktör inhibitörü nedeniyle immünoşüpresif tedavi alan hasta sonuçlarını paylaştık.

Gereç ve Yöntem

Kasım 2018-Mart 2022 tarihleri arasında merkezimizde kazanılmış FVIII inhibitörü ile tedavi edilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Çalışmada inhibitör tanısı ile takip edilen hastaların tanı ve/veya takip sürecinde kanaması olup olmadığı, kanaması olan hastalarda

kanama bölgesi, hastaların koagülasyon testlerinde uzama, faktör inhibitör gelişim nedeni, faktör inhibitör titre düzeyi, koagülasyon testlerinde uzamaya ve dirençli faktör inhibitör oluşumun eşlik edebilecek lupus antikoagülan tespiti amacı ile antinükleer antikor (ANA), anti-DsDNA, antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülan immün belirteç varlığı değerlendirildi. İnhibitör titresini modifiye Bethesda testi ile saptandı. Bethesda testi ile >0,6 BÜ/mL olan titreler pozitif olarak kabul edildi. İzlem sırasında titre 5 BÜ/mL'yi aşmıyorsa "düşük titreli inhibitör" adı verildi (10). İmmünoşüpresif tedavi uygulanan bu hastalarda faktör inhibitör eradikasyon yanıtı, yanıt devamlılık süresi, tedavi ilişkili toksisite, kanama kontrolü (kanama durumunda) değerlendirildi. Tam yanıt (TY) normal sınırlarda faktör aktivitesi (%70-140) ve faktör inhibitör titresinin saptanmaması, kısmi yanıt (KY) faktör aktivitesinin %30'a kadar görülmesi, faktör inhibitör titresinin <5 BÜ/mL olması olarak tanımlandı (11). Çalışmaya katılan tüm hastalara hastanın yaşı, altta yatan hastalığı, önceki kanama alanı-şiddeti ve inhibitör düzeylerine göre bireyselleştirilmiş tedavi uygulandı.

Çalışmamız, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 10.12.2021, karar no: İ11-696-21) ve Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen etik standartlara uygun olarak yürütüldü.

Çalışmanın birincil amacı, ilgili dönemlerde merkezimizde kazanılmış faktör inhibitörü tanısı ile takip edilen hastalarımızda, immünoşüpresif tedavi etkinlik ve güvenilirlik sonuçlarının değerlendirilmesidir (faktör inhibitör eradikasyon yanıtı, yanıt devamlılık süresi, tedavi ilişkili toksisite, kanama kontrolü). Çok nadir gözlemlenen kazanılmış faktör inhibitör tanı farkındalığını artırmak ve etkin olarak kullanılabilir alternatif tedavi seçeneklerinin literatüre kazandırılması ise çalışmanın ikincil amaçlarıdır.

İstatistiksel Analiz

Çok nadir görülen bir hastalık olması nedeni ile çalışma sonuçları olgu bazında değerlendirilerek sunuldu. Normal dağılmayan sürekli değişkenler için ortanca, minimum ve maksimum değerler verildi. Sağlık bilim hesaplamaları için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. İstatistiksel analizler, "Statistical

Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" yazılımı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya ortanca yaşı 65 (aralık, 43-76; 3 kadın, 4 erkek) olan toplam yedi hasta dahil edildi. Hastaların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Faktör inhibitör gelişim nedenleri; postpartum dönem (n=1), lupus antikoagülan (n=1), ileri yaş (n=2) ve malignite (n=3) idi. Hastaların dördü (%57) nedeni bilinmeyen kanama, eşlik eden anemi öyküsü ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzaması ile başvurmuştu. Bu hastalarda (n=4) tanıda ANA, antikardiyolipin antikörleri ve lupus antikoagülan immün belirteçleri negatif olup, tanıda faktör inhibitör titresi >5 BÜ/mL'nin üzerindeydi [ortanca: 7,06 BÜ/mL (aralık, 5,76-100)] ve tümü immünoşüpresif tedavi almıştı. İki hastada kanama sırasında hemostaz kontrolü için bypass edici ilaçlar (rFVIIa, aPCC) kullanılmıştı. Faktör inhibitör titresi <5 BÜ/mL (hesaplanamayacak kadar düşük miktarda) olan 3 (%43) hastada ise aktif kanama olmayıp, operasyon öncesi yapılan rutin tetkiklerinde saptanan izole aPTT yüksekliği nedeniyle faktör inhibitörü saptanmıştı. Bu hastaların birine birlikte eşlik eden lupus antikoagülanı nedeniyle immünoşüpresif tedavi verilmişti.

Bir no'lu hastada (43 yaşında kadın) doğum sonrası 5. ayda gelişmiş hem FVIII hem de FIX; FXI, FXII ye karşı edinsel inhibitör vardı ve aktif kanama ile hastanemize başvurmuştu. Tedavide Bonn Malmö (immünadsorbsiyon, metilprednizolon, siklofosfamid, IMG, FVIII) rejimi verilmişti. Bonn Malmö bitimi sonrası FVIII %1,7 olurken, aPTT 67,3 sn, FVIII inhibitör titresi 33,3 BÜ/mL'ye gerilemişti. Siklofosfamid idame tedavisi altındayken sağ el bilek hemartrozu ve kompartman sendromu gelişen hastada, rFVIIa ve aPCC ardışık olarak kullanımı ile hemostaz sağlandı. Takipte 8 kür rituximab ile FIX inhibitörü için TY, FVIII inhibitörü için KY yanıt elde edildi. Klinik olarak ise kanamaları tamamen düzeldi ve tekrarlamadı. Günümüzde düşük de olsa halen FVIII inhibitörü devam etmektedir (Şekil 1).

Diğer üç hasta (70, 76 ve 65 yaşında erkek) 1 mg/kg/gün metilprednizolon ve siklofosfamid (50-100 mg oral doz) ile tedavi edildi. İki no'lu hastada faktör inhibitörü ileri yaşta (70 yaşında) gelişmişti. Tedavi ile 2. ayda tamamen düzeldi ve hastalığı tekrarlamadı. Üçüncü hastada altta akciğer malignitesi vardı. Tedavi ile inhibitör 1. ayda düzelmiş, ancak hasta malignitesi nedeni ile 4 ay içinde ölmüştür. Dördüncü hastada iliopsoas kas, toraks duvarı hematomu ve kranial kanama nedeni ile başvuruda hemostaz kontrolünde ardışık olarak rFVIIa ve aPCC kullanılmıştı.

Tablo 1: Hasta özellikleri

Hasta no	Tanı yaşı	Cinsiyet	Altta yatan neden	Kanama bölgesi	Hb (g/dL)	aPTT (sn)	Faktör düzeyi (%)	Karışım testi (sn)	İnhibitör titresi (BÜ/mL)	Takip süresi & Sonlanım
1	43	K	Postpartum	Dış eti kanaması, tedavi sırası hemartroz	11,8	94,8	FVIII 0,1 FIX 50	61,3	FVIII 100 FIX 13,2	31 ay/ FVIII KY FIX TY
2	70	E	İleri yaş & komorbid hastalıklar	Alt ekstremitede hematoma	10	90,6	FVIII 0,5	40,9	FVIII 7,36	16 ay/TY
3	76	E	Akciğer Ca	Alt ekstremit ve kollarda hematoma	13,7	62,2	FVIII 6,2	38,6	FVIII 6,76	4 ay/TY
4	65	E	Mide Ca	Alt ekstremit, toraks ön duvar, kranial	4,8	152,4	FVIII 0,5	38,4	FVIII 5,76	2,5 ay/KY
5	55	K	Lupus antikoagülan (LA)	Yok	8,4	76,3	FVIII 248 FXII 27,8 LA 1,64	53,8	FVIII Hesaplanamadı	13 ay/-
6	67	K	Rektum Ca	Yok	8	61	FVIII 143 FIX 103 FXI 115 FXII 46,1	44,4	FVIII, FIX, FXI, FXII Hesaplanamadı	13 ay/-
7	76	E	İleri yaş & komorbid hastalıklar	Yok	14,5	62,3	FV 24,9 FVII 29,4 FVIII 83,6 FX 45,2 FXI 13,8 FXII 30,5	40,3	FVIII Hesaplanamadı	2 ay/-

Normal aralık: aPTT sn (25,1-36,5), karışım testi aPTT sn (25,1-36,5), LA (0-1,2), %FV (62-169), %FVII (50-129), %FVIII (50-150), %FIX (65-150), %FX (77-131), %FXI (65-150), %FXII Hb: Hemoglobinin, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

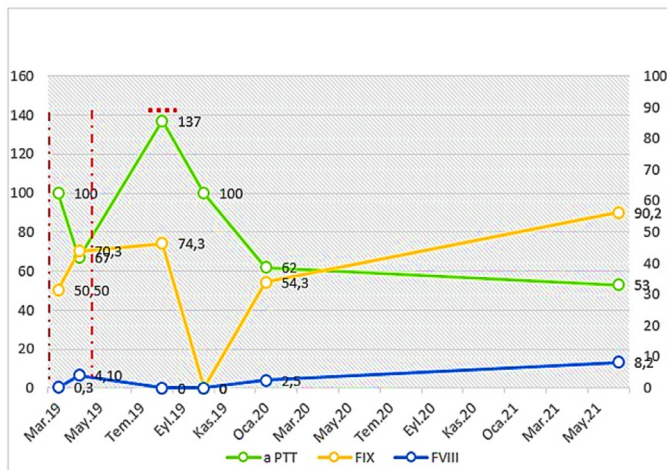
Takipte immünoşüpresif tedavi ile 1. ayda KY alınmış (FVIII 13,4, faktör inhibitör 3,04), ancak hasta sepsis nedeniyle 2. ayda ölmüştür.

Beş no'lu hastada (55 yaşında kadın) sol femur boyun kırığı nedeniyle sol total kalça protez ameliyatı planlanmaktaydı. Hastanın operasyon öncesi tetkiklerinde saptanan izole aPTT yükseklik nedeni araştırılırken, lupus antikoagülan 1,64; aralık (0-1,2), faktör XII eksikliği (%27,8) ve düşük titrede FVIII inhibitör (FVIII %248) saptandı. ANA+++ ve CENP-B+++ olan hastada romatoloji ön planda skleroderma düşündü. Hastaya 1 mg/kg/gün metilprednizolon verildi ve 3 ardışık gün immünadsorbsiyon uygulandı. Ameliyat sonrası aPTT 47,4 sn'ye geriledi. Günümüzde hastanın romatoloji bilim dalında takip ve tedavisine devam edilmektedir.

Altı no'lu hastanın (67 yaşında kadın) rektum kanseri nedeniyle ameliyatı planlanmaktaydı ve operasyon öncesi tetkiklerinde izole aPTT yüksekliği saptandı. Hastanın ANA, antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülan immün belirteçleri negatif olup, tetkiklerinde hesaplanamayacak kadar düşük titrede hem FVIII hem de FIX; FXI, FXII'ye karşı edinsel inhibitörü saptandı. İmmünoşüpresif tedavi planlanmayan hastada, ameliyat sonrası aPTT 36,5 sn'ye geriledi.

Yedi no'lu hastanın (76 yaşında erkek) hasta genel klinik durum bozukluğu ile bacadaki şişlik, kızarıklık (nekrotizan fasiit?) ve hemotokezya nedeni ile acil servise başvurmuştu. Tetkiklerinde anemi [hemogloblin (Hb): 11,4 gr/dL] ve aPTT yüksekliği saptananan hastaya yapılan kolonoskopide rektal ülserden kanama gözlemlenmişti. Hastanın ANA, antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülan immün belirteçleri negatif olup, tetkiklerinde faktör V (%24,9), VII (%29,4), IX (%29,6), X (%45,2), XI (%13,8), XII eksikliği (%30,5) ve hesaplanamayacak kadar düşük titrede FVIII inhibitör (FVIII %83,6) saptandı. İmmünoşüpresif tedavi planlanmayan hasta sepsis nedeniyle 2. ayda öldü.

Tüm hastalarda ortalama takip süresi 9 ay (aralık, 2-46 ay) ve ortalama genel sağkalım 27,5 ay (%95 güven aralığı 11,8-43

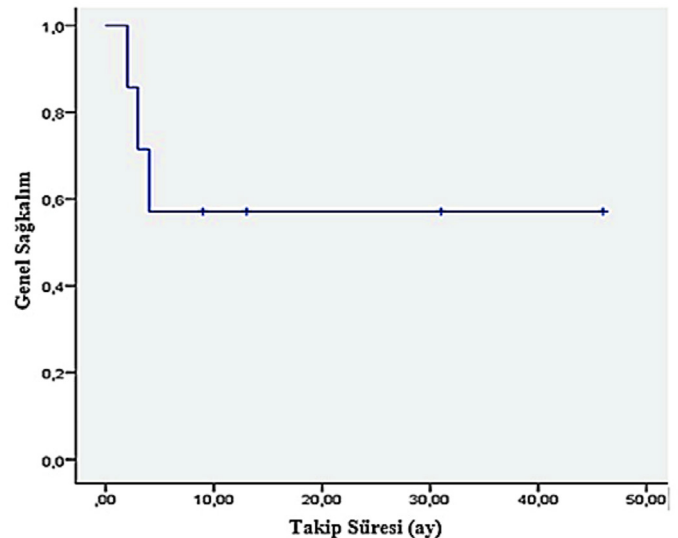


Şekil 1: Bir no'lu hasta

ay) (ortalanca değere ulaşamadı) idi (Şekil 2). İmmünoşüpresif tedavi verilen hastalarda (n=4) toplam yanıt oranı %100 (2 TY, 2 KY) idi ve tedavi ilişkili herhangi bir yan etki gözlemlenmedi. İmmünoşüpresif tedavi sonrası (Bonn Malmö, metilprednizolon ve siklofosamid kombinasyonu) sadece 1 no'lu hastada faktör inhibitör titre artışı saptandı. Kanaması olan 2 hastada rFVIIa ve aPCC kullanımının hemostazı sağlamada etkin olduğu gözlemlendi. Düşük titrede faktör inhibitörü saptanan hastalarda kanama olmadığından immünoşüpresif tedavi verilmemiş, inhibitöre gelişimine yol açan neden ortadan kalktığına koagülasyon testlerinde düzelme olduğu gözlemlenmiştir.

Tartışma

Faktör inhibitör gelişen hasta sonuçlarının değerlendirildiği çalışmaların hemen hepsi geriye dönük verilere dayanmaktadır. Malign tümörlerle kazanılmış faktör inhibitör gelişimi ve klinik seyri arasındaki ilişki ile ilgili literatürde sınırlı bilgi bulunmaktadır. Kanser ilişkili kazanılmış faktör inhibitör gelişen 41 hastanın incelendiği bir çalışmada (n=25 solid tümör, n=16 hematolojik malignite) 63 hemorajik olay gözlemlenmiş olup, bu hastalarda tanı sırasında ortalanca faktör inhibitör titresinin 14 BÜ/mL (aralık, 1-435 BU) olduğu saptanmıştır (4). Çalışmada hastalarda TY oranı %70 ve TY'li hastaların çoğunluğunda tümör evresinin erken evrede olduğu, ayrıca inhibitör titresinin yanıtsız hastalara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Sallah ve Wan. (4) malignitesi olan hastalarda kemoterapi veya cerrahi tedavi ile faktör inhibitörünün eradike edilebileceğini düşünmektedir. Biz çalışmamızda rektum, akciğer ve mide kanseri tanımlı faktör inhibitör gelişmiş 3 hastamızın 2'sinde immünoşüpresif tedavi ile 1 TY, 1 KY gözlemledik. Dört no'lu hastada KY alınması genel klinik durum bozukluğu kaynaklı siklofosamidi düzenli kullanmamış olması ve takip süresi kısalığı nedeniyle olabilir. Düşük titreli inhibitör gelişmiş bir diğer



Şekil 2: Genel sağkalım

hastamızda ise Sallah ve Wan'ın (4) hipoteziyle uyumlu olarak post-operatif dönemde inhibitör kısa sürede eradike oldu.

FVIII inhibitörü gelişen yaklaşık %30 hastada spontan rezolüsyon görülebilir (özellikle postpartum dönemde oluşanlar). Spontan rezolüsyon ortanca 21 ayda gerçekleştiğinden, rezolüsyonu hızlandırmak için çoğu hastada immünoşüpresif tedavi kullanılır. Prednizon tek başına kullanılıncaya yanıt oranı yaklaşık %30 olsa da nüksü önlemek için uzun süreli idame tedavisi verilmelidir (12,13). Prednizon ve siklofosfamid kombinasyonu ise %30-70 oranında etkin olup, inhibitör eradikasyon süresi 3-37 hafta arasında değişmektedir (14,15). Ancak, hastaların 1/3'ü bu tedaviye yanıtız ve kronik steroid kullanımının ciddi yan etkileri olduğundan, rituximab tedavide alternatif seçeneklerden biridir. Altmış beş kazanılmış FVIII inhibitörü olan hastanın değerlendirildiği olgu-kontrol çalışmasında, rituximab ile tedavi yanıt oranının %90'dan fazla olduğu gözlemlenmiştir (16). Sperr ve ark. (17) ise aynı hasta grubunda rituximab ile tedavi edilen 42 hasta ile, steroid ve siklofosfamid tedavisi alan 44 hastada tedavi yanıt oranlarının benzer olduğunu gözlemlemiştir (sırasıyla %78,6 vs %84,1). EACH2 çalışmasında ise rituximab diğer immünoşüpresif tedaviler kombine edildiğinde de yanıt oranının steroid ve siklofosfamid tedavisinden istatistiksel olarak anlamlı farkı olmadığı tespit edilmiştir (sırasıyla %64 vs %70) (18). Yüksek titreli inhibitörü olan hastalarda inhibitörü yok etmek için uygulanabilecek immun tolerans tedavilerinden biri Bonn Malmö protokolüdür (immünoşüpresif, prednizon, siklofosfamid, IVIG, yüksek doz faktör). Zeitler ve ark.'nın (19) yüksek titreli inhibitörü olan ve en az bir kez kanama (Hb<8 gr/dL) geçirmiş 60 hastanın dahil edildiği çalışmalarında, Bonn Malmö protokolü ile %90 TY, %10 KY elde edilmiştir. Hastalar ortanca 62 ay (aralık, 12-126 ay) takip edilmiş, takip süresi sonunda 55 hastada yeniden inhibitör oluşmamıştır. FVIII titresi 3 hastada üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında %10-50 azalmış, ancak hastalarda kanama görülmemiştir. Çalışmamızda, tanıda FVIII düzeyi %0,8, FVIII inhibitör titresi 100 BÜ/mL, FIX inhibitör titresi 13,2 BU/mL hastamıza Bonn Malmö protokolü uygulanmış, ancak Zeitler ve ark.'nın (19) sonuçlarından farklı olarak inhibitör titresi tamamen yok olmamıştır. Hastamızda prednizon ve siklofosfamid idame tedavisi altında (5. ayda) kanama görülmüş, bypass edici tedaviler ve rituximab sonrası 3 yıl çok düşük titreli inhibitör ile takip edilmiştir. Bu sonuç, literatürde çoğu çalışmada belirtilen rituximab etkinliğinin steroid ve siklofosfamid kombinasyonu ile benzer olması ile çelişmektedir. Bunun nedeni, hastamızda literatürde çok nadir bulunan yüksek titreli FVIII ve FIX edinsel inhibitör ile düşük titreli FXI, FXII'ye karşı inhibitörü olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda düşük titreli inhibitör olan hastalarda aktif kanama gözlemlenmedi. Literatürde bu hasta grubunda faktör replasmanı yapılabileceği bildirilmiştir. Lupus antikoagülan

varlığı ön planda tromboz eğilimi sağlamakla birlikte, dolaşımda bulunan antikorların FXII'ye de bağlanarak FXII eksikliğine neden olduğu bilinmektedir (20). Beş no'lu hastamızda düşük titreli faktör inhibitörü bulunmasına rağmen, lupus antikoagülan ve FXII eksikliği hastada ön planda tromboz gelişimini artırmıştır. Bu nedenle hastaya immünoşüpresif ve metilprednizolon tedavisi uygulanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, hastaların faktör inhibitör oluşum nedeni ve faktör titre düzeylerinin birbirinden farklı olması ile retrospektif tasarımlı olması çalışmanın kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

Sonuç

Bu çalışmada, kısıtlılıklar nedeniyle sonuçların yorumlanması güç olmakla birlikte, diğer çalışmalardan elde edilen önemli bazı bulguları desteklediği görülmektedir. Çalışmamızda dirençli faktör inhibitörü olan hastalarda rituximab'ın alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini ve hemostazı sağlamada rFVIIa ve aPCC kullanımının etkinliğini gösterdik. Kanama ve koagülasyon parametre uzaması ile gelen hastalarda faktör inhibitörü olabileceği düşünülmesi bu nadir görülen hastalık tanısını kolaylaştırabilir. Daha geniş hasta popülasyonunda uzun dönem takip sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 10.12.2021, karar no: İ11-696-21).

Hasta Onayı: Retrospektif olarak hasta dosyaları değerlendirildi.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirildi.

Yazarlık Katkıları

Konsept: D.K., G.C.S., S.C.B., M.Ö., P.T., Dizayn: D.K., G.C.S., P.T., Analiz veya Yorumlama: D.K., G.C.S., S.C.B., M.Ö., P.T., Literatür Arama: D.K., P.T., Yazan: D.K., G.C.S., P.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

Kaynaklar

1. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, et al. Acquired hemophilia A: a concise review. Am J Hematol. 2005;80:55-63.
2. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J Thromb Haemost. 2012;10:622-631.

3. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood*. 2008;112:250-255.
4. Sallah S, Wan JY. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer*. 2001;91:1067-1074.
5. Napolitano M, Siragusa S, Mancuso S, et al. Acquired haemophilia in cancer: A systematic and critical literature review. *Haemophilia*. 2018;24:43-56.
6. Saito M, Ogasawara R, Izumiyama K, et al. Acquired hemophilia A in solid cancer: Two case reports and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2018;6:781-785.
7. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, et al. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121:21-35.
8. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92:695-705.
9. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009;94:566-575.
10. Peyvandi F, Ettingshausen CE, Goudemand J, Jiménez-Yuste V, Santagostino E, Makris M. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. *Haemophilia*. 2017;23:4-13.
11. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood*. 2005;105:2287-2293.
12. Spero JA, Lewis JH, Hasiba U. Corticosteroid therapy for acquired F VIII:C inhibitors. *Br J Haematol*. 1981;48:635-642.
13. Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. Acquired hemophilia. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med*. 1987;147:1077-1081.
14. Lian EC, Larcada AF, Chiu AY. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. *Ann Intern Med*. 1989;110:774-778.
15. Shaffer LG, Phillips MD. Successful treatment of acquired hemophilia with oral immunosuppressive therapy. *Ann Intern Med*. 1997;127:206-209.
16. Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;63:47-52.
17. Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica*. 2007;92:66-71.
18. Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012;120:47-55.
19. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Goldmann G, et al. The relevance of the bleeding severity in the treatment of acquired haemophilia - an update of a single-centre experience with 67 patients. *Haemophilia*. 2010;16:95-101.
20. Jones DW, Gallimore MJ, MacKie IJ, et al. Reduced factor XII levels in patients with the antiphospholipid syndrome are associated with antibodies to factor XII. *Br J Haematol*. 2000;110:721-726.