https://doi.org/10.36290/ped.2022.061

Spavý novorozenec s těžkou hemofilií A

MUDr. Veronika Fiamoli, Ph.D.
Oddělení dětské hematologie a biochemie, FN Brno

Hemofilie A je vzácné vrozené onemocnění krevního srážení vázané na X chromozom, charakterizované deficitem koagulačního faktoru VIII. Až u 3,5 až 4 % novorozených chlapců s hemofilií se může rozvinout intrakraniální krvácení. Intenzivní léčba tohoto krvácení pomocí substituce derivátu faktoru VIII může vést ke vzniku inhibitoru. Léčbou volby u pacientů s inhibitorem faktoru VIII je bispecifická monoklonální protilátka emicizumab. Prezentujeme kazuistiku chlapce s těžkou hemofilií A, s opožděným intrakraniálním krvácením vyžadujícím rozsáhlý neurochirurgický zákrok a intenzivní léčbou faktorem VIII, která vedla ke vzniku inhibitoru. I přes závažný klinický stav byla terapie úspěšná a chlapec je nyní navzdory rozsáhlému nálezu na magnetické rezonanci mozku bez alterace psychomotorického vývoje.

Klíčová slova: hemofilie, intrakraniální krvácení, inhibitor faktoru VIII, emicizumab.

A sleepy newborn with severe hemophilia A

Hemophilia A is a rare X-linked hereditary bleeding disorder, characterized by a deficiency in factor VIII clotting activity. Up to 3.5 to 4% of newborn boys with hemophilia may develop intracranial bleeding. Intensive treatment of this bleeding with a factor VIII concetrates may lead to the inhibitor development. The treatment of choice in patients with a factor VIII inhibitor is the bispecific monoclonal antibody emicizumab. We present a case report of a boy with severe hemophilia A with delayed intracranial hemorrhage requiring extensive neurosurgery and intensive factor VIII replacement therapy that led to the inhibitor development. Despite the serious clinical condition, the treatment was successful and the boy is now without any alteration of psychomotor development.

Key words: hemophilia, intracranial bleeding, factor VIII inhibitor, emicizumab.

Úvod

Hemofilie A je vzácné vrozené onemocnění krevního srážení vázané na X chromozom, charakterizované deficitem koagulačního faktoru VIII (FVIII) (1). Dle tíže koagulační aktivity FVIII se hemofilie A dělí na těžkou (FVIII < 1 %), střední (FVIII 1–5 %) a lehkou (6–40 %) formu (2). I v zemích s dobrou úrovní zdravotní péče se může až u 3,5 až 4 % novorozených chlapců s hemofilií rozvinout intrakraniální krvácení, což je 40–80× častěji ve srovnání se zdravou populací (3, 4), proto se u těchto novorozenců během pobytu v porodnici vždy provádí ultrazvuk (UZ) mozku. Vzhledem k závažným komplikacím, které mohou během porodu nastat, se přenašečkám hemofilie doporučuje rodit v centru komplexní péče o pacienty s hemofilií (CCC – comprehensive care centre), které je v Praze a Brně. Při rozvoji intrakraniálního krvácení je okamžitá substituce FVIII zcela zásadní.

Kazuistika

V naší kazuistice prezentujeme chlapce s těžkou hemofilií A narozeného v květnu 2021. Matka matky je přenašečka hemofilie A. V roce 1983 se jí klešťovým porodem narodil první syn. Chlapec byl po narození spavý, rozvinula se u něho těžká novorozenecká žloutenka a pátý den po porodu zemřel. Následně bylo zjištěno, že příčinou úmrtí bylo intrakraniální krvácení. V roce 1984 byla tato žena těhotná podruhé. Podstoupila genetické vyšetření ve Velké Británii a bylo potvrzeno, že i tento plod má těžkou formu hemofilie A. Ženě bylo doporučeno ukončit těhotenství v šestém měsíci gravidity. V roce 1986 byla těhotná potřetí. Genetické vyšetření opět prenatálně u plodu potvrdilo těžkou formu hemofilie A. Porod tohoto chlapce proběhl bez větších komplikací. Nyní je ve sledování hemofilického centra pro dospělé a je na profylaktické léčbě. V roce 1987 se ženě narodila dcera, matka našeho pacienta, která je přenašečkou hemofilie A. V roce 2019 se matce našeho pacienta narodilo 1. dítě – dcera. V květnu 2021 se narodil chlapec – náš pacient. Již v prenatálním věku byla u něj dle genetického vyšetření zjištěna

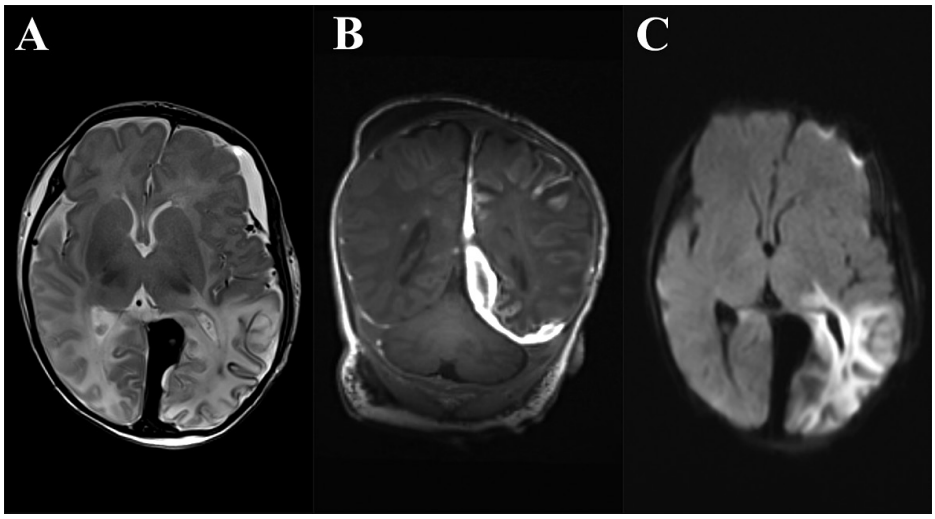
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Veronika Fiamoli, Ph.D., fiamoli.veronika@fnbrno.cz
Oddělení dětské hematologie a biochemie FN Brno
Černopolní 9, 613 00 Brno

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2022;23(5):344-347
Článek přijat redakcí: 31. 8. 2022
Článek přijat k publikaci: 13. 9. 2022

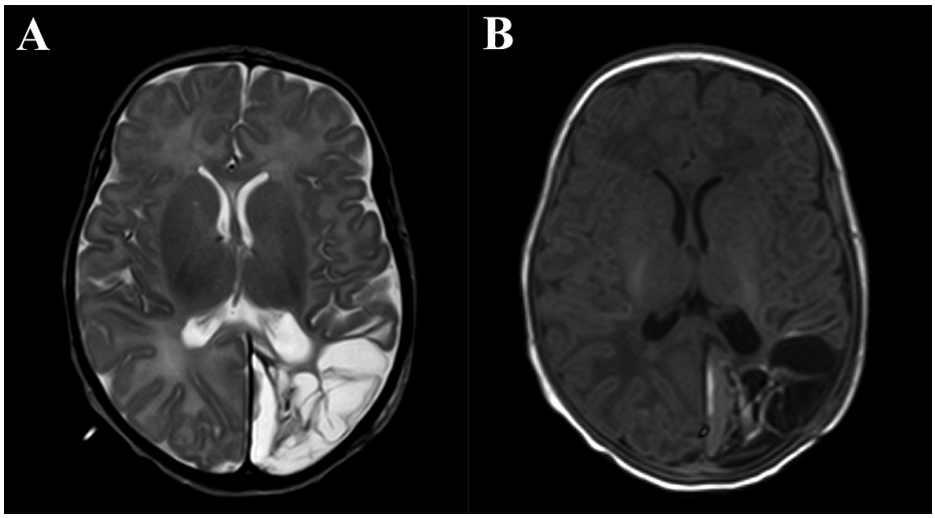
těžká forma hemofilie A (inverze intronu 22). Maminka rodila v CCC, jak jí bylo doporučeno. Porodníkem bylo matce navrženo rodit pro užší pánev císařským řezem. Vzhledem k předchozímu nekomplikovanému porodu spontánně záhlavím maminka i tentokrát preferovala přirozený porod. Vlastní porod proběhl bez komplikací. Po porodu byla zkontrolována hladina faktoru VIII (FVIII), která byla 0,6 %. Ultrazvuk mozku, provedený druhý den života, byl bez patologického nálezu. Protože byl pacient v dobrém klinickém stavu a toleroval stravu, byl čtvrtý den po porodu propuštěn do domácí péče. V době propuštění měl novorozenecký ikterus v pásmu hodnot, které nevyžadovalo léčbu.

Třetí den po propuštění byl chlapec od rána spavý, proto se s ním maminka dostavila na Lékařskou službu první pomoci, kde byl vyšetřen a následně po dobu 2 hodin observován na oddělení kojenců. Po dobu observace byl chlapcův celkový stav bez alterace, pospával. Proběhla edukace kojení a dokrmování. Stav se uzavřel jako spavost asociovaná s novorozeneckou žloutenkou a chlapeček byl po domluvě s maminkou propuštěn domů. Další den ráno si maminka všimla rozšířené zornice levého oka. Kontaktovala lékařku z CCC, která ji s podezřením na krvácení do CNS doporučila urgentní vyšetření v hemofilickém centru v místě bydliště, které má taktéž k dispozici léčbu pro pacienty s hemofilií. Důvodem byla obava z časové prodlevy a zhoršení klinického stavu při cestování bez substituce FVIII na vzdálenější pracoviště. Chlapec byl přijat na jednotku intenzivní péče. Při fyzikálním vyšetření byla prokázána mydriáza s areaktivní zornicí. Byla provedena magnetická rezonance (MR) mozku, na které bylo potvrzeno rozsáhlé subdurální krvácení s rozvinutým edémem mozku, se suspektní herniací. Chlapec byl zaintubován a byla zahájena umělá plicní ventilace. Pro nízkou hladinu FVIII byla okamžitě zahájena substituce rekombinantním derivátem FVIII. Dále byla nezbytná volumoterapie pro známky hemoragického šoku a byla provedena evakuace hematomu s dekompresní kranioektomií a zavedením epidurálního drénu. Pro posthemoragickou anémii byla podána i transfuze erytrocytů. Druhý den hospitalizace byl na UZ mozku popsán trvající středočárový přesun s reziduem hematomu,

Obr. 1. *Magnetická rezonance červen 2021. Vyšetření po operační evakuaci subdurálního (SD) hematomu*
A) T2 v axiální rovině, reziduální SD hematom interhemisfericky vlevo okcipitálně, zvýšení signálu mozkové tkáně parietookcipitálně vlevo při edému
B) T1 v koronární rovině, reziduální SD hematom interhemisfericky vlevo, hyperintenzní kůra parietookcipitálně vlevo charakteru laminární kortikální nekrózy
C) DWI v axiální rovině, restrikce difuze mozkové tkáně parietookcipitálně vlevo je známkou akutní ischemie

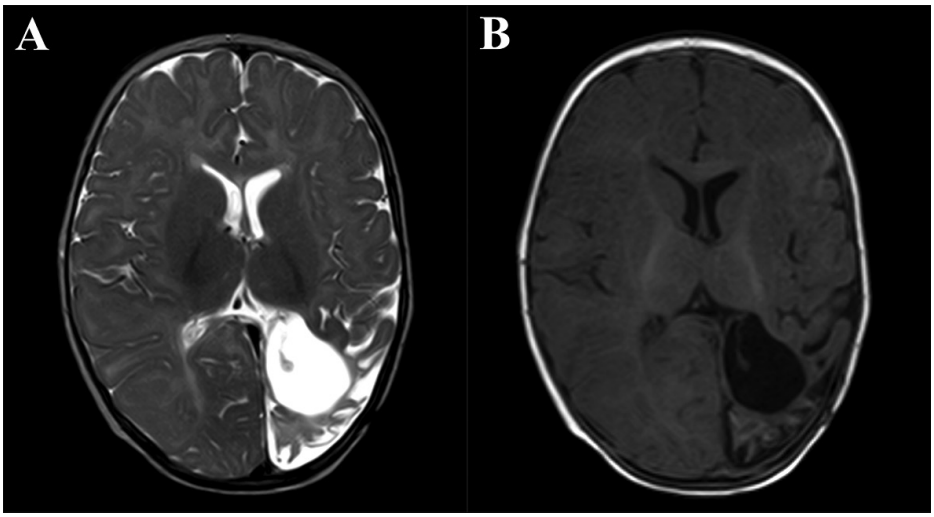


Obr. 2. *Magnetická rezonance listopad 2021*
A) T2 v axiální rovině, B) T1 v axiální rovině, reziduální SD hematom parafalcinně okcipitálně vlevo, postischemická malatická přestavba mozkové tkáně parietookcipitálně vlevo



ale již bez známek nového krvácení. Třetí den hospitalizace byla ukončena podpora oběhu. Dle UZ byl intrakraniální nález bez progrese a již bez známek nitrolební hypertenze. Čtvrtý den hospitalizace se extrahoval drén. Osmý den byla provedena MR mozku a chlapec byl extubován. Devátý den byla zahájena plná enterální výživa. Na kontrolním MR mozku bylo popsáno rozsáhlé postherniační ischemické postižení temporo-parieto-okcipitálně vlevo, včetně postižení thalamu a hippokampu (Obr. 1). Na očním pozadí bylo nalezeno několik preretinálních hemoragií. Závažný klinický stav vyžadoval masivní substituci FVIII, což vedlo k vývoji inhibitoru FVIII, a proto byla zahájena po konzultaci s CCC konkomitantní léčba bispecifickou monoklonální protilátkou emicizumabem. Neurologicky se začala rozvíjet pravostranná lateralizace, zejména pravé horní končetiny (PHK) a mírná osová hypotonie. S odstupem týdne od zahájení léčby emicizumabem byl chlapec přeložen do CCC k úpravě antihemofilické léčby. Pro dobrý klinický stav bylo u dítěte na konci června ukončeno podávání FVIII, byla ponechána pouze profylaktická léčba emicizumabem a pacient byl po 11denní hospitalizaci propuštěn domů. Chlapec začal v místě bydliště rehabilitovat. Osová hypotonie postupně vymizela a začala se zlepšovat i pravostranná lateralizace. Poslední kontrolní MR měl v listopadu 2021 (Obr. 2, 3) s nálezem cystické encefalomalacie

Obr. 3. *Magnetická rezonance listopad 2021*
A) T2 v axiální rovině, B) T1 v axiální rovině, pokročilá postischemická malatická přestavba mozkové tkáně parietookcipitálně vlevo s atrofií, kompenzatorní rozšíření okcipitálního rohu levé postranní komory



parietookcipitálně vlevo, atroficko-gliózních změn zbylé mozkové tkáně v objemové regresi a adaptivním rozšířením okcipitálního rohu levé postranní komory. Na očním vyšetření v červnu 2022 byl nález na očním pozadí v normě, ale byl zjištěn suspektní výpadek zorného pole vpravo. V současné době se chlapci daří velmi dobře. I přes závažný nález na MRI mozku je jeho psychomotorický vývoj v normě, přiměřený věku, chodí od 11 měsíců a PHK používá zcela adekvátně.

Diskuze

Téma porodu u přenašeček hemofilie je stále hojně diskutováno. Z dostupných dat vyplývá, že klešťový porod či použití vacuum extraktoru během porodu výrazně zvyšuje u novorozenců s hemofilií riziko intra i extra kraniálního krvácení (5), a tyto postupy nejsou u porodu přenašeček hemofilie doporučovány (6). Nicméně není zcela zřejmé, zda preferovat porod císařským řezem či porod vedený vaginálně. Některé publikace uvádějí, že je vaginální porod dostatečně bezpečný, zatímco jiné podporují spíše porod císařským řezem (5, 7, 8). Dle studie vycházející z informací světového registru dětských pacientů s hemofilií PedNet, která prezentovala nejrozsáhlejší prospektivní data zabývající se způsobem porodu a krvácením v neonatálním období u pacientů se středně těžkou a těžkou hemofilií v zemích s dobrou a uniformní péčí o tyto pacienty (Evropa + Kanada), nebyl zjištěn rozdíl v incidenci CNS krvácení mezi porodem vedeným vaginálně a porodem císařským řezem (9). Všeobecně se v současné době preferuje vaginální porod a k porodu císařským řezem se přistupuje, pokud jsou přítomna další přídatná rizika. V rámci postnatální péče o pacienty s hemofilií se vždy před propuštěním z porodnice provádí UZ hlavy a břicha. Probíhá také důsledná edukace rodiny. Rodičům je vysvětlena problematika tohoto onemocnění, popsány klinické příznaky krvácení a jsou jim vydány informační materiály a kontakt na hemofilické centrum, ve kterém bude pacient ve sledování.

Standardem léčby pacientů s těžkou hemofilií A je pravidelné profylaktické intravenózní podávání chybějícího koagulačního FVIII (10). Cílem profylaxe je zejména zabránění krvácení do kloubů, které je pro těžkou hemofilii typické (11). Dle aktuálních doporučení s primární profylaxí začínáme po objevení se první významné krvácivé epizody a před dosažením druhého roku života (10). Není tedy standardem zahajovat profylaktickou léčbu FVIII již v novorozeneckém věku, ale spíše později, až začne být pacient aktivní a zvyšuje se riziko krvácení.

Při krvácení do CNS je ideální po dobu 1–7 dní udržovat, za pomocí substituce, hladinu FVIII na hodnotách kolem 80–100 % a následně na 50 % po dobu až 2 týdnů (10, 12). V průběhu léčby se hladiny FVIII pravidelně monitorují a dle jejich hodnot se upravuje podávaná dávka. Masivní substituce při léčbě krvácení může vést, stejně jako u našeho pacienta, ke vzniku inhibitoru, tj. neutralizační protilátky proti podávanému derivátu (13). V tento okamžik se stává léčba neúčinnou a pacient je ohrožen progresí krvácení. V případě krvácení do CNS se promptně zvyšuje i riziko úmrtí pacienta. V minulosti byla jedinou možností eradikace inhibitoru FVIII imunotoleranční léčba (ITT), tj. podávání vysokých dávek FVIII v různých schématech dle jednotlivých protokolů (12, 14) (Tab. 1). Krvácivé epizody se u pacientů na ITT léčí bypassovým přípravkem-rekombinantním aktivovaným FVII nebo antiinhibičním komplexem koagulačních faktorů (15). Tato intenzivní léčba, která trvá několik měsíců až let (16), je pro pacienta velmi zatěžující.

Od roku 2018 je v České republice pro pacienty s hemofilií k dispozici nová profylaktická léčba – bispecifická monoklonální protilátka – emicizumab. Emicizumab váže a navzájem k sobě přibližuje aktivovaný koagulační faktor IX (FIXa) a faktor X (FX), čímž částečně nahrazuje funkci FVIII (17). Z počátku byl emicizumab indikován pouze u pacientů s inhibitorem. V současné době je k dispozici i pro pacienty bez inhibitoru.

Jednou z výhod tohoto preparátu je subkutánní podávání, které se první měsíc léčby podává 1× týdně a následně se intervaly mohou prodloužit až na 1× za měsíc. Náš pacient je nyní na terapii emicizumabem 1× za 3 týdny. Na této léčbě je velmi spokojený a vůbec nekrvácí. V poslední dekádě byli do našeho centra referováni ještě další 2 pacienti s těžkou hemofilií a intrakraniálním krvácením. V obou případech neměla rodina povědomí o genetické zátěži ve formě hemofilie. Oba pacienti díky intenzivní terapii vyvinuli inhibitor, který se nepodařil imunotoleranční léčbou, jejíž úspěšnost je 60–80 % (18), eradikovat a oba chlapci jsou nyní na léčbě emicizumabem. Jeden z chlapců se uzdravil ad integrum. U druhého chlapce je neurologický deficit jak na úrovni motorické, tak i intelektu. Navíc se u tohoto chlapce v důsledku změn CNS rozvinula epilepsie.

Tab. 1. *Protokoly imunotoleranční léčby*

„Low dose" protokol	FVIII 25–50 IU/kg obden či 3× týdně
Bonnský protokol	FVIII 200–300 IU/kg/den
Malmö protokol	FVIII + imunosuprese, plazmaferéza s imunoabsorbcí imunoglobulinů
Protokol s protilátkou anti-CD 20	FVIII + rituximab

Závěr

Závěrem bychom chtěli zdůraznit zejména praktické aspekty péče o novorozence s hemofilií.

Z naší kazuistiky je zřejmé, že intrakraniální krvácení u pacienta s hemofilií se může rozvinout se zpožděním a může vést k život ohrožujícímu stavu, a proto pokud je novorozenec s hemofilií, zejména s těžkou formou, spavý, ztrácí zájem o kojení či má jinak alterované vědomí, je vždy vhodné a i bezpečné provést UZ mozku k vyloučení intrakraniálního krvácení.

LITERATURA

1. Mannuci OM, Tuddenham EG. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. N Eng J Med. 2001;344:1773-1779.
2. Srivasta A, Bewer AK, Nauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for management of hemophilia. Hemophilia. 2013;10:el-47.
3. Ljung RCR. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. Br J Haematol. 2007;140:378-384.
4. Yoffe G, Buchanan GR. Intracranial hemorrhage in newborn and young infants with hemophilia. J Pediatr. 1988;113(2):333-336.
5. Davies j, Kadir RA. Mode of delivery and cranial bleeding in newborns with hemophilia: a systematic review and meta-analysis of the literature. Hemophilia. 2016;22(1):32-38.
6. Chalmers E, Williams M, Brennand J, et al. Paediatric working party of United kingdom hemophilia doctors organisation. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. Br J Haematol. 2011;154(2):208-215.
7. Richards M, Lavigne Lissalde G, Combescure C, et al. Neontal bleeding in hemophilia: a European cohort study. Br J Haematol. 2012;156(3):374-382.
8. Ljung R. The optimal mode of delivery for the hemophilia carrier expecting an affected infant is vaginal delivery. Hemophilia. 2010;16(3):420-423.
9. Andersson NG, Chalmers EA, Kenet G, et al. Mode of delivery in hemophilia: vaginal delivery and Cesarean section carry similar risks for intracranial hemorrhages and other major bleeds. Haematologica. 1019;104(10):2100-2016.
10. Smejkal P, Blatný J, Hluší A, et al. Konsensuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s hemofilií, vydání 3., rok 2021. Transfuze a hematol dnes. 2021;1:73-90.
11. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with hemophilia A and B. Br J Haematol. 2020;190:684-695.
12. Smejkal P. Hemofilie. Interní Med. 2012;14(11):432-436.
13. Whelan SF, Hofbauer CHJ, Horling FM, et al. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. Blood. 2013;121:1039-1048.
14. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. The Lancet. 2012;370:1447-1456.
15. Zápotocká E, Blatný J, Smejkal P, at al. Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s vrozenou hemofilií a s inhibitorem FVIII/ FIX. 2021;2:173-184.
16. Hay CR, Baglin TP, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO) Br J Haematol.2000;111:78-90.
17. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? Blood. 2017;130: 2463-2468.
18. Di Minno G, Coppola A. A role for von Willebrand factor in immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors? Blood Transfus. 2011;9(2):14-20.