

# Objawy skazy krwotocznej przy próbie leczenia dabigatranem chorej ze zmniejszoną aktywnością czynnika XII

## Symptoms of haemorrhagic diathesis in an attempt to treat a patient with decreased factor XII activity with dabigatran

lek. Paweł Szczepaniec, lek. Katarzyna Górnik

Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M Pirogowa w Łodzi, Oddział Chorób Wewnętrznych I

Ordynator Oddziału: dr n. med. Iwona Lewińska

■ **Słowa kluczowe:** dabigatran, czynnik XII, czynnik Hagemana, skaza krwotoczna.

■ **Keywords:** dabigatran, factor XII, Hageman factor, hemorrhagic diathesis.

■ **Abstract:** Deficiency of Factor XII of the blood coagulation system has been associated with the occurrence of thromboembolic complications. However, in recent years, there have been reports of its association with blood coagulation disorders and the ability to form a permanent clot.

The article presents a clinical case of a patient with decreased factor XII activity, in which, after an attempt to treat dabigatran, the symptoms of hemorrhagic diathesis appeared in the form of numerous blood tests on the skin of the whole body. The symptoms have withdrawn after resignation of the use of the drug.

### ■ Wstęp

Wprowadzenie nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych (NOAC) stało się przełomem w leczeniu przeciwkrzepliwym chorych z migotaniem przedsionków. Ze względu na brak konieczności regularnej kontroli czasów krzepnięcia oraz znacznie mniejszą liczbę klinicznie istotnych interakcji z lekami i pokarmem, znacząco poprawiło komfort życia oraz współpracę pacjentów wymagających leczenia, jak również zwiększyło bezpieczeństwo prowadzonej terapii.

Praca prezentuje przypadek pacjentki przewlekłe leczonej przeciwkrzepliwie z powodu migotania przedsionków, gdzie niedostateczna współpraca chorej podczas terapii acenokuma-

rolem oraz wystąpienie objawowej skazy krwotocznej po przedawkowaniu leku skłoniły lekarzy do zastosowania nowych doustnych leków przeciwkrzepliwych – początkowo rywaroksabanu, a następnie dabigatranu. W marcu 2016 r. pacjentka została przyjęta do szpitala z powodu wystąpienia w czasie leczenia acenokumarolem jawnej skazy krwotocznej pod postacią licznych wybroczyn na skórze całego ciała oraz krwawienia z dróg rodnych i przewodu pokarmowego przy nieoznaczalnie wysokim wskaźniku INR. Uzyskano normalizację INR oraz ustąpienie objawów, ale nawróciły one po włączeniu dabigatranu. Oznaczenie aktywności czynnika XII dało wartość poniżej normy. W przeszłości u pacjent-

ki nigdy nie wystąpiła jawna skaza krwotoczna ani inne krwawienia pomimo terapii enoksaparyną oraz rywaroksabanem, nie dochodziło również do istotnych powikłań podczas leczenia acenokumarolem, pod warunkiem, że wskaźnik INR mieścił się w granicach wartości terapeutycznych.

## Opis przypadku

Chora (78 lat) we wrześniu 2015 r. trafiła do oddziału chorób wewnętrznych z powodu napadu migotania przedsionków oraz objawów zapalenia płuc. Wcześniej u pacjentki prowadzone było profilaktyczne leczenie acenokumarolem, około pół roku przed hospitalizacją chora odstawiła lek bez konsultacji z lekarzem, nie informowała o występowaniu krwawień podczas leczenia.

W wywiadzie ponadto odnotowano: stan po implantacji kardiostymulatora z powodu zespołu chorej zatoki, nadciśnienie tętnicze, łagodne zaburzenia poznawcze, stan po częściowej resekcji żołądka z powodu choroby wrzodowej. Nie było danych świadczących o występowaniu w rodzinie pacjentki zaburzeń krzepnięcia krwi, niepowodzeń położniczych oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: czas protrombinowy (PT) 14,8 sek, INR 1,10, czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) 40,7 sek, ratio 1,39, poziom kreatyniny 108,73  $\mu\text{mol/l}$  (1,23 mg/dl), GFR 41,82 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W morfologii krwi obwodowej – WBC 6,3 x 10<sup>9</sup>/l (6,3 tys./ $\mu\text{l}$ ), RBC 3,99 x 10<sup>12</sup>/l (3,99 mln/ $\mu\text{l}$ ), Hb 1,907  $\mu\text{mol/l}$  (12,3 g/dl), Ht 36,4%, PLT 102-140x10<sup>9</sup>/l (102-140 tys./ $\mu\text{l}$ ).

W wyniku leczenia przywrócono rytm zatokowy serca. Ze względu na dodatni wynik krwi utajonej w kale, u chorej zaplanowano kolonoskopię. Nie powrócono do leczenia acenokumarolem, gdyż liczone się z możliwością wykonania endoskopowej polipektomii. Zastosowano enoksaparynę w dawce 60 mg podskórnie raz na dobę.

W listopadzie 2015 r. chorą przyjęto do szpitala celem wykonania planowej kolonoskopii, w której

poza obecnością żyłaków odbytnicy i odbytu nie stwierdzono żadnych odchyień. W morfologii krwi obwodowej: WBC 4,6 x 10<sup>9</sup>/l (4,6 tys./ $\mu\text{l}$ ), RBC 3,62 x 10<sup>12</sup>/l (3,62 mln/ $\mu\text{l}$ ), Hb 1,721  $\mu\text{mol/l}$  (11,1 g/dl), Ht 34,4%, PTL 151 x 10<sup>9</sup>/l (151 tys./ $\mu\text{l}$ ). Nie wykonano wówczas oznaczeń PT i APTT. Włączono leczenie rywaroksabanem w dawce 15 mg raz na dobę – zmniejszonej ze względu na utrzymującą się obniżoną wartość GFR.

Ambulatoryjnie, prawdopodobnie ze względów finansowych, przerwano leczenie rywaroksabanem, włączając leczenie acenokumarolem w stałej dawce 2 mg raz na dobę.

16 marca 2016 r. chora została kolejny raz przyjęta do oddziału chorób wewnętrznych z objawami jawnej skazy krwotocznej, pod postacią licznych wybroczyn na skórze całego ciała, krwawienia żywoczerwą krwią z dróg rodnych oraz z przewodu pokarmowego (kał z domieszką krwi). Wartość INR przy przyjęciu do szpitala była nieoznaczalnie wysoka. W morfologii krwi obwodowej: WBC 5,3 x 10<sup>9</sup>/l (5,3 tys./ $\mu\text{l}$ ), RBC 2,89 x10<sup>12</sup>/l (2,89 mln/ $\mu\text{l}$ ), Hb 1,426  $\mu\text{mol/l}$  (9,2 g/dl), Ht 27,9%, PLT 158 x 10<sup>9</sup>/l (158 tys./ $\mu\text{l}$ ). Poziom kreatyniny wynosił 86,63  $\mu\text{mol/l}$  (0,98 mg/dl), GFR 54,66 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Chora otrzymała etamsylat 3 x 1 amp. iv, kwas traneksamowy 3 x 1 amp. iv, witaminę K 3 x 1 amp. iv. Uzyskano ustąpienie objawów skazy krwotocznej. W badaniach laboratoryjnych z 18 marca 2016 r. stwierdzono normalizację PT i APTT (PT 16,3 sek, INR 1,21, APTT 33,5 sek, ratio 1,15), w morfologii krwi obwodowej WBC 5,09 x 10<sup>9</sup>/l (5,09 tys./ $\mu\text{l}$ ) RBC 2,64 x 10<sup>12</sup>/l (2,64 mln/ $\mu\text{l}$ ), Hb 1,318  $\mu\text{mol/l}$  (8,5 g/dl), Ht 25,7%, PLT 178 x 10<sup>9</sup>/l (172 tys./ $\mu\text{l}$ ) odsetek retikulocytów 20,1%.

18 marca odstawił leki przeciwkrwotoczne i witaminę K. Podjęto próbę włączenia dabigatranu w zakładanej dawce 2 x 150 mg. Chora nie otrzymywała innych leków mogących wpływać na hemostazę.

Następnego dnia (19 marca) nawróciły objawy skazy krwotocznej, pojawiły się liczne świeże

podbiegnięcia krwawe na skórze całego ciała (do tego czasu chora otrzymała w sumie dwie tabletki zawierające po 150 mg dabigatranu), jednak bez objawów jawnego krwawienia z przewodu pokarmowego. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano istotne wydłużenie PT i APTT (PT 21,56 sek, INR 1,56, APTT 58,7 sek, ratio 2,01), w morfologii krwi obwodowej: WBC 6,9 x 10<sup>9</sup>/l (6,9 tys./μl), RBC 2,59 x 10<sup>12</sup>/l (2,59 mln/μl), Hb 1,302 μmol/l (8,4 g/dl), Ht 25,5%, PLT 206 x 10<sup>9</sup>/l (206 tys./μl) – zatem bez istotnej anemizacji. Lek natychmiast odstawiono, włączono powtórnie etamsylat 3 x 1 amp. iv, kwas traneksamowy 2 x 1 amp. iv. Do 22 marca objawy ustąpiły, leczenie przeciwkrwotoczne odstawiono. Nie przetaczano osocza krwi ani preparatów czynników krzepnięcia. Wskazany w świetle obecnej wiedzy idarucyzumab był wtedy w szpitalu niedostępny.

22 marca w badaniach laboratoryjnych stwierdzono normalizację PT i APTT (PT 13,8 sek, INR 1,03, APTT 33,3 sek, ratio 1,14). W morfologii krwi obwodowej: WBC 6,3 x 10<sup>9</sup>/l (6,3 tys./μl), RBC 3,12 x 10<sup>12</sup>/l (3,12 mln/μl), Hb 1,566 μmol/l (10.1 g/dl), Ht 30,7%, PLT 248 x 10<sup>9</sup>/l (248 tys./μl).

Dzień później, a więc w czwartej dobie po odstawieniu dabigatranu, pobrano krew celem oznaczenia czynników krzepnięcia. Wykonanie oznaczenia stężenia dabigatranu w osoczu było niestety niedostępne. Ze względu na objawy krwawienia z dróg rodnych i przewodu pokarmowego wykonano dalszą diagnostykę: w gastroskopii wykryto jedynie refluksowe zapalenie błony śluzowej przełyku i refluks żółci do żołądka. W USG jamy brzusznej nie stwierdzono odchyłań poza niewielką ilością płynu w jamie Douglasa. W TK jamy brzusznej – bez zmian patologicznych, poza podejrzeniem mięśniaków macicy. Przeprowadzono u chorej konsultację ginekologiczną, w której nie stwierdzono krwawienia z dróg rodnych; zalecono ambulatoryjne wykonanie USG sondą waginalną. Pacjentka nie wyraziła zgody na kolonoskopię.

Chorą wypisano do domu 25 marca 2016 r., bez objawów skazy krwotocznej, z zaleceniem dalszej opieki w poradni hematologicznej. Ze względu na brak wyników oznaczeń czynników krzepnięcia w dniu wypisu, zalecono enoksaparynę w dawce 1 x 40 mg sc., gdyż lek ten stosowano wcześniej u pacjentki z dobrym efektem, nie obserwując po nim krwawień. Nie znaleziono również u chorej zmian patologicznych, mogących być przyczyną nawrotu krwawienia w trakcie stosowania enoksaparyny.

Ze względów organizacyjnych wynik aktywności czynników krzepnięcia otrzymano po około tygodniu od wypisania chorej ze szpitala. Aktywność czynnika XII wyniosła 35,5% (przy normie 50–150%). Aktywności pozostałych czynników krzepnięcia, w tym czynnika VII, VIII, IX, X, XI oraz czynnika von Willebranda, znajdowały się w granicach normy.

## ■ Dyskusja

Częstość niedoboru czynnika XII układu krzepnięcia krwi (zwanego również czynnikiem Hagemana, a jego niedobór – anomalią Hagemana) nie jest jasna, w literaturze spotyka się wartości od 1:1 mln [1] do 1:50 [2]. Większość opisanych przypadków stanowią postaci wrodzone, dziedziczne autosomalnie recesywnie, opisywano również przypadki niedoboru nabytego w przebiegu zespołu nerczycowego, transformacji blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej, ziarnicy złośliwej [3] oraz u osób z wrodzoną hemofilią A i chorobą von Willebranda [4].

Mechanizm powstania nabytego niedoboru nie jest jasny, sugeruje się niewystarczającą syntezę wątrobową czynnika XII, związaną z uszkodzeniem komórki wątrobowej, zwiększoną jego utratę z moczem lub też przyspieszony rozpad [4].

Głównym opisywanym objawem laboratoryjnym jest wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego (APTT), ale prawidłowy wynik nie wyklucza istnienia niedoboru czynnika XII.

Obecnie uważa się, że rola czynnika XII w aktywacji krzepnięcia krwi jest niewielka.

Czynnik XII katalizuje tworzenie wiązań krzyżowych między cząsteczkami fibryny, a więc stabilizację skrzepu, a ponadto powoduje przejście plazminogenu w plazminę (fibrynolizynę) oraz przejście prekalikrein w kalikreiny [5].

Dabigatran należy do grupy NOAC (nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych), a ze względu na wygodne dawkowanie i brak konieczności monitorowania czasów krzepnięcia podczas stosowania, lek ten coraz częściej włącza się do leczenia w ramach profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych. Jest silnym kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny (czyli czynnika II). Hamuje ponadto również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną oraz indukowaną fibryną aktywację płytek.

Wystąpienie objawów skazy krwotocznej u osób z anomalią Hagemana jest zjawiskiem zaskakującym. W dostępnej literaturze podnosi się jej związek z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi [1,6]. Według większości publikacji niedobór czynnika XII nie powinien dawać objawów skazy krwotocznej, przebiegając bezobjawowo [1], choć sugerowano jego związek z występowaniem nawracających poronień i porodów przedwczesnych [7]. Paradoksalnie, wiązano anomalię Hagemana ze skłonnością do zakrzepicy żyłnej – przyczyną śmierci Johna Hagemana, pierwszego pacjenta, u którego stwierdzono niedobór czynnika XII, był zator tętnicy płucnej [1,6].

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o zmniejszonym ryzyku ciężkich udarów niedokrwiennych u myszy pozbawionych aktywności czynnika XII [8,9]. Wykazano też, że defekt krzepnięcia w osoczu myszy z niedoborem czynnika XII w odpowiedzi na kolagen opierał się na zaburzeniach tworzenia się trombiny [9]. Matafonov i wsp. zaobserwowali, że przeciwciała monoklonalne przeciwko łańcuchowi ciężkiemu ludzkiego czynnika XII, zakłócające jego aktywację, zmniejszały tworzenie fibryny w krwi ludzkiej przepływającej przez rurki pokryte kolagenem. Zauważyli również zmniejszone po-

wstawanie fibryny w pokrytych kolagenem przeszczepach naczyńniowych wprowadzanych do tętniczo-żylnych zastawek u pawianów. W badaniach laboratoryjnych objawiało się to jako wydłużenie APTT [10]. Zwrócono uwagę również na istotne znaczenie czynnika XII w powstawaniu zakrzepów u chorych na raka prostaty [11].

Pojawiły się także prace podważające związki anomalii Hagemana z wystąpieniem zakrzepicy [12]. Istnieją też sugestie, że zmniejszona aktywność czynnika XII, powodująca utrudnione tworzenie silnego i trwałego skrzepu (poprzez zmniejszenie zdolności do tworzenia wiązań krzyżowych pomiędzy cząsteczkami fibryny), może sprzyjać powikłaniom zatorowym. W związku z tym pojawiły się sugestie, że do śmierci Johna Hagemana mogło doprowadzić oderwanie się części tworzącej się skrzepiny [13]. W lipcu 2018 r. opisano przypadek zdrowego donoszonego noworodka płci męskiej z niedoborem czynnika XII (oznaczona aktywność wyniosła 33%), u którego doszło do ciężkiego spontanicznego krwotoku do komór mózgu [14]. W chwili obecnej (grudzień 2021 r.) nie ma jednak badań dużych grup pacjentów pozwalających powiązać anomalię Hagemana z występowaniem skazy krwotocznej, należy zatem zachować rezerwę w odniesieniu do powyższych doniesień, a ich przekładanie na praktykę kliniczną jest zdecydowanie przedwczesne.

U opisanej pacjentki objawy skazy krwotocznej nie wystąpiły przy stosowaniu acenokumaru w zaleconych dawkach utrzymujących czas protrombinowy w zakresie wartości terapeutycznych. Ich pojawienie się przy przedawkowaniu leku nie było niczym dziwnym i nie nasunęło podejrzania niedoborów czynników krzepnięcia. Skazy krwotocznej nie ujawniło również podawanie enoksaparyny, będącej głównie inhibitorem czynnika Xa, blokującej działanie trombiny dużo słabiej niż dabigatran. Nie obserwowano również istotnego wydłużenia czasu kaolinowo-kefalinowego aż do momentu zastosowania dabigatranu. Dopiero próba włączenia dabigatranu

wywołała istotne objawy niepożądane, zmuszające do jego odstawienia.

Związek powyższych objawów z teoretycznie możliwym przedawkowaniem dabigatranu wydaje się mało prawdopodobny (niestety, oznaczenie stężenia leku w osoczu było niemożliwe). Poziom kreatyniny znajdujący się w granicach normy oraz GFR powyżej 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dopuszczają, zgodnie z dokumentami rejestracyjnymi, stosowanie dawki 300 mg/dobę u chorych poniżej 80. r.ż. Mało prawdopodobna jest w naszej ocenie kumulacja dabigatranu w organizmie, prowadząca do wystąpienia skazy krwotocznej, po podaniu zaledwie dwóch dawek leku.

Ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych nie zdecydowano się na rezygnację z leczenia przeciwkrzepliwego, powracając do terapii dobrze tolerowaną wcześniej enoksaparyną. Obecnie przewlekłe stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w prewencji udaru mózgu u chorych z utrwalonym migotaniem przedsionków nie jest zalecane i sugeruje się jego zarezerwowanie dla wyjątkowych sytuacji, a zalecona dawka 40 mg/dobę w świetle obecnej wiedzy była zbyt mała [15]. Prawdopodobnie skuteczniejsze, wygodniejsze i bezpieczniejsze byłoby włączenie leczenia rywaroksabanem lub apiksabanem, niebędącymi inhibitorem trombiny. Próby tej jednak nie podjęto, ze względu na brak wyników oznaczeń aktywności czynników krzepnięcia w momencie wypisu chorej ze szpitala. Ambulatoryjnie u pacjentki powtórnie włączono acenokumarol, prawdopodobnie kierując się kosztami leczenia i jej możliwościami finansowymi.

## Wnioski

Coraz szersze wskazania do leczenia przeciwkrzepliwego wraz z coraz większą dostępnością „nowych” leków przeciwkrzepliwych, czyli dabigatranu, rywaroksabanu i apiksabanu prawdopodobnie będą prowadzić do ujawniania się coraz większej liczby rzadkich, wcześniej bezobjawowych skaz krwotocznych. Nie można jednoznacznie przesądzić o związku opisanych

objawów z wykrytym u chorej niedoborem czynnika XII, zwłaszcza że w chwili obecnej nie ma jednoznacznych i pewnych danych, które pozwalałyby powiązać anomalię Hagemana z występowaniem zwiększonego ryzyka krwawień, a zdecydowana większość obserwacji i zalecenia ekspertów wiążą jej nosicielstwo z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi.

Nie można wykluczyć, że pojawienie się u chorej objawów skazy krwotocznej było spowodowane innym, nierozpoznanym czynnikiem, a nie skojarzeniem działania dabigatranu z niedoborem czynnika XII. Występowanie takich nasilonych powikłań po zastosowaniu doustnego leku przeciwkrzepliwego zdarza się sporadycznie, przez kolejne lata pracy w oddziale szpitalnym nie zaobserwowaliśmy wystąpienia podobnych objawów ani po podaniu dabigatranu, ani też innych leków z tej grupy.

Powyższy przypadek sugeruje jednak ostrożność we wdrażaniu i prowadzeniu leczenia przeciwkrzepliwego u chorych z niedoborem jakichkolwiek czynników krzepnięcia lub też z wywiadem niewyjaśnionej skazy krwotocznej. © P

Autor korespondujący:  
lek. Paweł Szczepaniec  
pszczepaniec@wp.pl  
Nadesłano: 28-12-2021

## Piśmiennictwo:

1. Arphan Azaad M, Zhang Q, Yongping Li Y. Factor XII (Hageman Factor) Deficiency: A Very Rare Coagulation Disorder Open Journal of Blood Diseases. 2015;5:39-42.
2. Halbmayer WM, Haushofer A, Schön R, et al. The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population: Evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. Thromb Haemost. 1994;7:68-72.
3. Branson HE, Vaziri ND, Slater LM. Adult nephrotic syndrome and acquired coagulopathies: Hageman factor deficiency. J Natl Med Assoc. 1982 Apr;74(4):339-43.
4. Barthels M, Edel J, Liese B, Karges HE. Additional factor XII (Hageman factor) deficiency in hemophilia A and in von Willebrand syndrome. Klin Wochenschr. 1982 Mar;60(6):303-9.
5. Amit Sarnaik, Deepak Kamat, Nirupama Kannikeswaran. Diagnosis and management of bleeding disorder in a child. Clinical Pediatrics. 2010;49(5):422-431.
6. Ganguli P, Rigvardhan and Kotwal J. Thrombosis: Presentation of a Factor XII Deficiency in 10 Months Old Child – A Rare Case. International Journal of Advances in Case Reports. 2015;2:708-710.
7. Ozgu-Erdinc AS, Togrul C, Aktulay A, Buyukkagnici U, Yapar Eyi EG, Erkaya S. Factor XII (Hageman) Levels in Women with Recurrent Pregnancy Loss. Journal of Pregnancy. 2014. Article ID: 459192.
8. Müller F, Gailani D, Renné T. Factor XI and XII as Antithrombotic Targets. Curr Opin Hematol. 2011;18.5:349-355. PMC.
9. Renné T, Pozgajová M, Grüner S, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. The Journal of Experimental Medicine. 2005;202(2):271-281.

10. Matafonov A, Leung PY, Gailani A E i wsp. Factor XII inhibition reduces thrombus formation in a primate thrombosis model. *Blood*. 2014;123(11):1739-1746.
11. Nickel KF, Ronquist G, Langer F, *et al*. The polyphosphate – factor XII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis. *Blood*. 2015;126(11):1379-1389.
12. Girolami A, Randi M, Gavasso S, *et al*. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis*. 2004;17:139.
13. Caen J, Wu Q. Hageman Factor, Platelets and Polyphosphates: Early History and Recent Connection. *J Thromb haemost. JTH*. 2010;8(8):1670-1674.
14. Muduli JK, Mitra M. A Rare Case of Symptomatic Factor XII Deficiency Manifesting as Intraventricular Haemorrhage and Hydrocephalus in a Term Neonate. *Clin Med Rev Case Rep*. 2018;5:222.
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D i wsp. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37.38:2893-2962.