Spontaneous Antibodies against Factor VIII and Factor IX: A Case Report

Somchai Insiripong, M.D.*,
Watcharin Yingsitsiri, M.D.*,
Juree Boondumrongsagul, M.D.*

Abstract: The common cause of isolated prolongation of aPTT is hemophilia or congenital deficiency of intrinsic factors especially factor VIII or IX activities which is recessive X-linked disorder. Therefore most cases of hemophilia are always men. If prolonged aPTT is found in women, spontaneous antibodies against any intrinsic clotting factor should be firstly considered as in our case. She is a 62-year old Thai woman who spontaneously develops large hematoma at left arm and right groin with low graded fever within one day. She has never had any episode of any excessive bleeding or family background. Coagulogram shows isolated prolonged aPTT that cannot be corrected in the mixed plasma. The activities of factor VIII and factor IX are markedly decreased. Therefore, the spontaneous or auto-antibodies directed against factor VIII and factor IX are diagnosed and they are treated with intravenous dexamethasone, fresh frozen plasma, factor VIII concentrate, packed red blood cells, danazol, azathioprine and antibiotics. She does not respond well, while the present hematomas gradually progress, a new hematoma appears at the right armpit. The aPTT cannot be normalized and she expires on the seventh day of admission. Besides various immunosuppressant as mentioned, the severe bleeding symptom in cases with factor VIII and IX auto-antibodies should have been additionally treated with the recombinant activated factor VII if it is available.

Key Words: Spontaneous Bleeding, Auto-antibodies, Factor VIII, Factor IX

บทคัดย่อ: ภาวะภูมิต่อต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่แปดและที่เก้าเกิดเอง: รายงานผู้ป่วย 1 ราย
สมชาย อินทรศิริพงษ์, พ.บ.*, วัชรินทร์ ยิ่งสิทธิ์สิริ, พ.บ.*, จุรี บุญดำรงสกุล, พ.บ.*.
* หน่วยโลหิต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา, 30000
เวชสารโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา 2555; 36: 193-96.

* Hematology Unit, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

สาเหตุที่ทำให้ค่า aPTT ยาวนานอย่างเดียว ที่พบบ่อยที่สุดคือ hemophilia หรือ ภาวะขาดกิจกรรมของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดสายภายใน โดยเฉพาะปัจจัย ที่แปด หรือ ที่เก้า โดยกำเนิด ซึ่งถ่ายทอดได้ทางกรรมพันธุ์แบบด้อยผ่านโครโมโซมเอ็กซ์ดังนั้น ผู้ป่วย hemophilia เกือบทั้งหมดจึงเป็นเพศชาย แต่ถ้าพบการทดสอบ aPTT ยาวนานกว่าปกติในผู้ป่วยหญิง จึงต้องสันนิษฐานไว้ก่อนว่าเป็นความผิดปกติ ของระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านปัจจัยการแข็งตัวสายภายในที่เกิดขึ้นเองอย่างผิดปกติ ดังที่พบในผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งเป็นหญิงไทย อายุ 62 ปี อยู่ ๆ ก็มีจ้ำเลือดขนาดใหญ่ที่ต้นแขนซ้าย และ ขาหนีบด้านขวา ร่วมกับไข้ต่ำ ๆ 1 วัน ผู้ป่วยไม่เคยมีอาการเลือดออกผิดปกติมาก่อน ไม่เคยมีใครในครอบครัวเป็นแบบนี้ การตรวจการแข็งตัวของเลือด พบเพียงค่า aPTT ยาวอย่างเดียวเท่านั้น และไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยพลาสม่าผสมตรวจกิจกรรมจำเพาะของปัจจัยที่แปด และเก้า พบว่าต่ำมากทั้งคู่จึงให้ การวินิจฉัยว่าเป็น spontaneous หรือ auto-antibodies ต่อต้าน factor VIII และ factor IX และให้การรักษาด้วย intravenous dexamethasone, fresh frozen plasma, factor VIII concentrate, danazol, azathioprine การเพิ่มเลือด และยาปฏิชีวนะ ผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นยังคงมีเลือดออกเพิ่มขึ้นทีละเล็กละน้อยทั้งที่ ตำแหน่งเดิม และ ที่ใหม่บริเวณรักแร้ด้านขวา aPTT ยังคงยาวนาน แก้ไขไม่ได้ ผู้ป่วยเสียชีวิต ในวันที่ 7 ของ การนอนโรงพยาบาล นอกจากการรักษาด้วยยากดภูมิ ต้านทานตามที่กล่าวแล้ว ภาวะเลือดออกรุนแรงในผู้ป่วยที่มี factor VIII หรือ IX auto-antibodies ควรจะได้รับ การรักษาเพิ่มเติมด้วย recombinant activated factor VII ในกรณีที่พร้อม

คำสำคัญ: ภาวะเลือดออกเอง, ภูมิต่อต้านตัวเอง, ปัจจัยการแข็งตัวที่แปด, ปัจจัยการแข็งตัวที่เก้า

Introduction

The antibody against any specific coagulation factor has two forms, autoantibody (or spontaneous antibody) and alloantibody (or induced antibody). The autoantibody against any coagulation factor will develop in the patients who previously have normal coagulation factor level whereas the alloantibody develops in the patients who congenitally lack of coagulation factor and repeatedly receive such factor for treating the bleeding symptoms. The victims of the coagulation factor antibodies may have bleeding symptoms mainly at the skin like ecchymosis or subcutaneous hematoma or mucosa such as hematuria[1] rather than hemarthrosis, the typical bleeding manifestation of the patients with congenital lack of coagulation factor VIII or IX (hemophilia A or B). The most common autoantibody against the clotting factor and results in a bleeding diathesis is the antibody against factor VIII, a condition also called acquired hemophilia A[2].

Some patients with autoantibody may have some underlying diseases particularly autoimmune hepatitis, SLE[3] and SLE with antiphospholipid antibodies[4]. The appropriate treatments for bleeding symptoms in these patients are mainly corticosteroid and other immuno-supppressants[5].

The autoantibody against factor VIII has rarely been reported in Thailand[6,7] while the antibodies against double coagulation factors are rarer. Herein we report one woman who simultaneously develops autoantibodies against factor VIII and factor IX without any underlying disease.

Case Report

A 62-year old Thai woman was referred to our hospital because she spontaneously developed large

hematomas at right arm and left groin for one day. Before this episode, she had never had any serious bleeding while she had the menstruation or delivery or tooth extraction and no family member affected by bleeding diathesis.

The physical examination revealed slim old lady, pallor without jaundice, large hematomas occupying the whole inner half of the right arm, and at left groin, 12-cm in diameter, no hepatosplenomegaly / lymphadeno-pathy / liver stigmata.

Blood tests: Hct 17.8%, WBC 6,220/mm^3, N 88%, L 7%, platelet 293,000/mm^3, total lymphocyte 435.4/mm3.

Coagulogram: bleeding time 1.5 min, PT 11.6 sec (11.0-14.5), INR 1.09, aPTT 100.5 sec (27.4-35.4), TT 11.8 sec, factor VIII activity 1.0% (normal 50-150), factor IX activity 7.4% (normal 50-150), vWF 192.0% activity (normal 50-150), vWF (collagen binding) 164.0% activity, vWF (ristocetin's factor) 145.0% activity

Mixing plasma 1:1, PT 11.6, aPTT before incubation 83.0 sec, aPTT after incubation 88.7 sec

Other tests: BUN 19.1 mg%, uric acid 6.7 mg%, creatinine 0.9 mg%, normal liver function test, normal AFP, CEA, CA-125, CA19-9, and d-dimer, no HBsAg, no anti-HCV, negative direct and indirect Coombs' tests

The chest film and the ultrasonography of the upper abdomen showed unremarkable study.

She was diagnosed as bleeding diathesis due to the acquired antibodies against factor VIII and factor IX. And she was treated with intravenous dexamethasone 40 mg/day, fresh frozen plasma, factor VIII concentrate, packed red blood cells, danazol, azathioprine and antibiotics. She did not respond to treatment, the hematomas slowly progressed and a new hematoma developed at the right axilla, 10 cm in diameter. Every day the prolonged aPTT could not be corrected, she expired at the end of the week of admission before the plasma exchange was initiated.

Discussion

Our patient is diagnosed as bleeding diathesis due to the acquired antibodies against factor VIII and factor IX based on the combination of the markedly reduced factor VIII and factor IX activities, an isolated prolongation of the aPTT, and the persistence of the prolonged aPTT after the plasma patient is mixed with the equal volume of normal plasma[8].

In review of 140 cases of severe or moderate hemophilia A and B, the subcutaneous bleeding constitutes 41% of cases while the bleeding in joint and muscle are less common[9]. Our case spontaneously develops two large hematomas at the right arm and the left groin therefore the hematoma cannot be used to distinguish the congenital from acquired hemophilia.

Our patient is a female, has never has the previous excess bleeding and no other family member has bleeding tendency, and these suggest she has acquired bleeding tendency. However, only 59 in 140 cases of congenital hemophilia have the family background[9]. And because hemophilia A and B are sex-linked recessive so their victims are always males whereas the females mainly act as the carriers. When a female has bleeding diathesis with prolonged aPTT, the acquired diseases should be considered prior the congenital diseases.

Our case has been treated with IV dexamethasone and later oral prednisolone, the best choice for spontaneous autoantibody[10]. If the patient is not

responsive to these agents within 6 weeks, second-line therapy with rituximab, ciclosporin A, or other multiple-modality regimens may be considered[11]. But our patient does not respond to the first line therapy and expires while the aPTT cannot be corrected.

Lymphopenia (1,500/mm^3) is not uncommon in many autoimmune diseases such as SLE, rheumatoid arthritis, insulin-dependent diabetes mellitus, etc[12]. Although the total lymphocyte is very low in our patient (435.4/mm^3), and the spontaneous antibodies against factor VIII and IX are presumably autoimmune disease but the relationship between two abnormalities has not been mentioned.

Conclusion

A 62-year old Thai woman develops large hematomas at right arm and left groin. Coagulogram shows isolated prolongation of aPTT that cannot be corrected with mixing test. Activities of factor VIII and IX are markedly decreased. Therefore, autoantibodies against factor VIII and IX are diagnosed and she is treated with steroid and other immunosuppressant. She does not respond to therapy and expires within a week.

References

1. Akahoshi M, Aizawa K, Nagano S, Inoue H, Sadanaga A, Arinobu Y, et al. Acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report and literature review. Mod Rheumatol 2008; 18: 511-5.
2. Coutre S. Acquired inhibitors of coagulation. In: Up To Date, Post TW (Ed), Up To Date, Waltham, MA. (Accessed on November 25, 2013.)
3. Rezaieyazdi Z, Sharifi-Doloui D, Hashemzadeh K, Shirdel A, Mansouritorghabeh H. Acquired haemophilia A in a woman with autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus; review of literature. Blood Coagul Fibrinolysis 2012; 23: 71-4.
4. Jimenez EO, Fragoso SL, Gabayet MR. Acquired inhibitors of coagulation in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: Response to rituximab.RheumatolClin 2008; 4: 74-6.
5. Trotta F, Bajocchi G, La Corte R, Moratelli S, Sun LY. Long-lasting remission and successful treatment of acquired factor VIII inhibitors using cyclophosphamide in a patient with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 1999; 38: 1007-9.
6. Angchaisuksiri P, Atichartikarn V, Pathepchotiwong K, Jootar S, Ungkanont A, Chuncharunee S. Experience with factor VIII: C inhibitors and acquired von Willebrand's disease in an adult at Ramathibodi Hospital. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1993; 24 suppl 1: 152-8.
7. ศุภกัญญา วงศ์รักษ์พานิช, นภชาญ เอื้อประเสริฐ, เบญจพร อัคควัฒน์, ธัญญพงศ์ ณ นคร, พลภัทร โรจน์นครินทร์. Acquired factor VIII inhibitor ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2555; 22: 195-201.
8. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G.Acquired hemophilia A: A concise review. Am J Hematol 2005; 80: 55-63.
9. Ljung R, Petrini P, Nilsson IM. Diagnostic symptoms of severe and moderate haemophilia A and B.A survey of 140 cases.ActaPaediatrScand 1990; 79: 196-200.
10. Baudo F, de Cataldo F. Acquired factor VIII and IX inhibitors: survey of the Italian Haemophilia Centers (AICE). Register of acquired factor VIII/ IX inhibitors. Haematologica 2002; 87: 22-8.
11. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation.Br J Haematol 2006; 33: 591-605.
12. Schulze-Koops H. Lymphopenia and autoimmune diseases. Arthritis Res Ther 2004; 6: 178-80.