

## ZÍSKANÁ HEMOFÍLIA A

Peter Kubisz, Ján Staško, Pavol Holly

Kazuistika opisuje prípad 72-ročnej ženy so získanou hemofiliou A, potvrdenou hemokoagulačnými vyšetreniami, s klinickou manifestáciou zahŕňajúcou opakované spontánne vznikajúce kožné a spontánne vzniknuté intramuskulárne krvácanie do praveho m. gastrocnemii. Liečba zahŕňala urgentný chirurgický zákrok s odloženým definitívnym ošetrením kvôli intenzívnemu krvácaniu a konzervatívnu liečbu-aplikáciu antifibrinolytík, substitučnú liečbu koncentrátmi protrombínového komplexu a imunosupresiu. Konzervatívna liečba viedla v priebehu 3 týždňov k eradikácii inhibítora faktora VIII a umožnila definitívne chirurgické ošetrenie intramuskulárneho hematómu bez komplikácií.

### ACQUIRED HEMOPHILIA A

Case report of a 72-year-old female with acquired hemophilia A confirmed by hemocoagulation examinations, with clinical manifestation of recurrent spontaneous skin and intramuscular bleeding into the right musculus gastrocnemius. Treatment comprised urgent surgical intervention with postponed definitive treatment due to intensive bleeding, and conservative therapy-administration of antifibrinolytics, substitute therapy with prothrombin complex and immunosuppression. Conservative therapy resulted in eradication of factor VIII inhibitor within 3 weeks and enabled definitive surgical treatment of intramuscular hematoma without complication.

Interná med. 2005; 5 (12): xxx-xxx

### Úvod

Získaná hemofília A je vzácnym krvávacým ochorením, zapríčineným prítomnosťou špecifických autoantiklátok proti faktoru VIII (FVIII), schopných inhibovať jeho koagulačnú funkciu<sup>(1)</sup>. Autoantikláty oligoklonálneho alebo polyklonálneho pôvodu patria prevažne do triedy IgG (najčastejšie IgG4) a inhibujú koagulačnú funkciu FVIII viacerými mechanizmami-blokovaním interakcie FVIII s fosfolipidmi plazmatickej membrány, blokovaním interakcie FVIII s koagulačnými faktormi IX a X, zvýšeným odstraňovaním FVIII z plazmy, blokovaním trombínom sprostredkovanou inaktiváciou FVIII<sup>(2)</sup>. Presná prevalencia a incidencia ochorenia nie je vzhľadom na zriedkavosť výskytu a malý počet populačných štúdií známa, incidencia jednotliví autori odhadujú na 0,1 až 4 prípady na 1 milión obyvateľov<sup>(2,3,4)</sup>. Ochorenie postihuje predovšetkým starších ľudí, priemerný vek pacientov pri prvej manifestácii ochorenia je viac ako 60 rokov, môže sa však vyskytnúť aj v mladších vekových kategóriách, v ktorých býva diagnostikované najmä u žien v gravidite<sup>(1,4)</sup>. Postihuje rovnako často mužov aj ženy s výnimkou mladých dospelých, u ktorých je popisovaný častejší výskyt u žien, čo sa vysvetľuje súvislosťou medzi ochorením a graviditou<sup>(1,2)</sup>. Okrem gravidity sa zistila asociácia získanej hemofílie A s autoimunitnými ochoreniami (najčastejšie so systémovým lupusom erythematosus a reumatoidnou artritídou), s nádorovými ochoreniami (myeloproliferatívny syndróm, solidné tumory), užívaním liekov (predovšetkým penicilínové antibiotiká) a kožnými chorobami. Asi u polovice pacientov sa však nepreukáže žiadne ochorenie vedúce k tvorbe protilátok<sup>(3)</sup>.

Klinická manifestácia zahŕňa náhle, spontánne, alebo v súvislosti s úrazom a operáciou vznikajúce, často život

ohrožujúce krvácanie. Najčastejšie ide o profúzne kožné krvácanie, krvácanie do gastrointestinálneho a urogenitálneho traktu, popôrodné krvácanie, retroperitoneálne krvácanie a intramuskulárne krvácanie. Krvácanie do kĺbov, typické pre vrozenú hemofiliu A, sa vyskytuje zriedkavo<sup>(1)</sup>. Krvácanie je zvyčajne veľmi intenzívne a býva fatálne u 8-22 % pacientov<sup>(3,4,5)</sup>.

Pri laboratórnom vyšetrení hemokoagulácie sa zvyčajne zisťuje normálny protrombínový čas (PT), normálny trombínový čas (TT) a predĺženie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (APTT), ktoré sa neupravuje ani pri zmiešaní a následnej inkubácii vyšetrovanej vzorky s normálnou plazmou (tzv. zmiešavacie testy). Čas krvácania býva zvyčajne normálny, v menšom počte prípadov predĺžený. V krvnom obraze sa zvyčajne zisťuje normálny počet leukocytov a trombocytov a znížený počet erytrocytov ako dôsledok krvných strát. Pri vyšetrení koagulačnej aktivity jednotlivých faktorov vnútornej cesty (faktory VIII, IX, XI, XII) sa preukáže znížená koagulačná aktivita FVIII (FVIII:C). Diferenciálne diagnosticky je potrebné vylúčiť zriedkavú prítomnosť inhibítora iných koagulačných faktorov vnútornej cesty (znížená koagulačná aktivita faktora, proti ktorému je namierený inhibítor; 2. najčastejším, ale zriedkavým inhibítorom je po inhibítore FVIII inhibítor faktora IX (FIX)), prítomnosť heparínu vo vyšetrovanej vzorke (predĺžený TT) a antifosfolipidový syndróm (inhibítor namierený proti viacerým koagulačným faktorm, klinická manifestácia v podobe trombofilného stavu). Diagnóza sa definitívne potvrdí stanovením titra inhibítora vyjadrenom v Bethesda jednotkách (BU).

Liečba je zameraná na dva hlavné ciele-zastavenie krvácania a elimináciu získaného inhibítora FVIII. Zastavenie krvácania je možné dosiahnuť aplikáciou antifibrinolytík,

desmopresínu, z ľudskej alebo prasačej plazmy prípravných alebo rekombinantných koncentrátov FVIII, koncentrátov protrombínového komplexu (PCC) (napr. prípravok FEIBA) alebo rFVIIa (prípravok NovoSeven), prípadne plazmaferézou a imunoabsorpciou na proteín A s okamžitou následnou aplikáciou koncentrátov FVIII. Výber spôsobu liečby závisí od závažnosti krvácania a titra inhibítora. Pri nízkom titre inhibítora (menej ako 5 BU) a malom krvácaní je možné najprv skúsiť podávanie desmopresínu, antifibrinolytik a koncentrátov FVIII, pri titre inhibítora vyššom ako 5 BU a silnom krvácaní je potrebné začať liečbu podávaním PCC alebo rFVIIa. Táto liečba sa má podávať aj v prípade zlyhania desmopresínu a koncentrátov FVIII<sup>(6)</sup>. Rýchla, ale iba prechodná eliminácia inhibítora sa dá dosiahnuť plazmaferézou, imunoabsorpciou a intravenóznou aplikáciou imunoglobulínov, na trvalú elimináciu je potrebná imunosupresívna liečba-liekmí prvej voľby sú glukokortikoidy podávané samotné (pri titri inhibítora nižšom ako 5 BU) alebo v kombinácii s cyklofosfamidom (pri titri inhibítora vyššom ako 5 BU), ktoré sú efek-

tívne približne u 2/3 pacientov<sup>(1,2,6)</sup>. V prípade ich zlyhania je možné podávať iné imunosupresíva-skúša sa podávanie azatioprínu, cyklosporínu, vinkristínu a anti-CD-20-monoklonálnej protilátky (rituximab)<sup>(6,7,8)</sup>. Popri uvedených postupoch je dôležitá liečba základného ochorenia (malignity, autoimunitné ochorenia), ktorá sama osebe môže viesť k úprave titru inhibítora.

V kazuistike opisujeme prípad našej pacientky so získanou hemofiliou A, klinicky sa manifestujúcou spontánnymi kožnými krvácami a náhle spontánne vzniknutým intramuskulárnym krvácaním do m. gastrocnemii l.dx. s príznakmi kompartmentového syndrómu pravého predkolenia, vyžadujúcim urgentnú chirurgickú intervenciu. Kompartmentový syndróm je zapríčinený vzostupom tkanivového tlaku v uzavretom svalovom priestore vymedzenom fasciou pôsobením vonkajších (bandáž, zasypanie) alebo vnútorných (krvácanie, edém) faktorov, ktorý vedie k ischémii a nekróze svalu.

### Popis prípadu

M. G., narodená 16. júna 1932, pozorovala v decembri 2003 spontánne vznikajúce krvácajúce prejavy na koži horných a dolných končatín, v tom čase po úraze aj krvácanie do ľavého kolenného kĺbu, bola vykonaná punkcia a drenáž kĺbu, stav upravený v priebehu 2 týždňov. Hemokoagulačné testy v decembri 2003 nepreukázali poruchu krvného zrážania (**tabuľka 1**). Pred decembrom 2003 krvácajúce prejavy nemala, absolvovala bez komplikácií niekoľko operačných zákrokov (hysterektómia a ovariectómia pre fibromyóm a cystickú degeneráciu ovárií (r. 1977), cholecystektómia pre cholecystolitíazu-r. 1982), dlhodobo bola liečená na ischemickú chorobu srdca a arteriálnu hypertenziu (od r. 1982). Od januára 2004 do konca apríla 2004 bola bez krvácajúcich prejavov, začiatkom mája pozorovala spontánne sa tvoriace hematómy na horných končatinách. 9. mája 2004 v podvečerných hodinách po prechádzke bez predchádzajúceho poranenia sa spontánne objavila bolesť a pocit pálenia v pravom lýtku. Bolesť pretrvávala aj počas nasledujúceho dňa a v jeho priebehu pacientka pozorovala puchnutie a zväčšovanie objemu pravého lýtku. Pre pretrvávanie ťažkostí vyhľadala vo večerných hodinách 10. mája 2004 lekárske ošetrenie. Bola vyšetrená na ambulancii akútneho príjmu a na chirurgickej klinike. Pri fyzikálnom vyšetrení sa zistil plošný hematóm v ľavom podbruší, ako aj viaceré plošné hematómy na horných končatinách a rozsiahly plošný hematóm pravého stehna (**obrázok 1**). Pravé predkolenie bolo napäté a tuhé, palpačne bolestivé, s obvodom rozšíreným o 3 cm v porovnaní s ľavým predkolením. Homansov príznak bol vpravo pozitívny, akrálné časti pravej dolnej končatiny boli teplé, periférne pulzy hmatné. Na oboch dolných končatinách boli zistené varixy bez známkov zápalových zmien. Na základe klinického vyšetrenia bolo vyjadrené podozrenie na spontánne krvácanie do pravého predkolenia a na kompartmentový syndróm, následne bolo indikované sonografické vyšetrenie pravého predkolenia, ktoré preukázalo v oblasti pravého m. gastrocnemii 2 vretenovité ložiská-kraniálnej-

Tabuľka 1. Prehľad výsledkov hemokoagulačných testov

<p><b>výsledky hemokoagulačných testov z 29/12/2003:</b>            PT = 100 % (N: 80 - 120 %); INR = 1,0 (N: 0,8 - 1,2)            APTT = 40 sek. (N: 25 - 40 sek.)            TT = 22 sek. (N: 18 - 22 sek.)</p>
<p><b>výsledky hemokoagulačných testov z 11/05/2004 (deň operácie):</b>            PT = 82%...81 % (N: 80 - 120%); INR = 1,14...1,15 (N: 0,8 - 1,2)            APTT = 76 sek...73 sek. (N: 25 - 40 sek.)            - korekcia s normálnou plazmou v pomere 1 : 1, inkubácia 3 min.: 41 sek.; (K: 30 sek.)            - korekcia s normálnou plazmou v pomere 1 : 1, inkubácia 60 min.: 67 sek.; (K: 32 sek.)            TT = 11 sek...12 sek. (N: 18 - 22 sek.)            fibrinogén = 2,5 g/L</p>
<p><b>výsledky hemokoagulačných testov z 12/05/2004 (1. deň po operácii):</b>            APTT = 103 sek. (K = 25 - 40 sek.)            - korekcia s normálnou plazmou v pomere 1 : 1 inkubácia 3 min.: 47 sek. (K: 30 sek.)            - korekcia s normálnou plazmou v pomere 1 : 1, inkubácia 60 min.: 92 sek. (K: 32 sek.)  <b>FVIII: C = 0,018 IU/mL (N: 0,60 - 1,50 IU/mL)</b>  <b>FIX: C = 0,87 IU/mL (N: 0,60 - 1,50 IU/mL)</b>  <b>titer inhibítora FVIII: 14 BU/mL</b></p>
<p><b>výsledky hemokoagulačných testov z 24/05/2004 (pred resutúrou):</b>            APTT = 55 sek. (N: 25 - 40 sek.)            - korekcia s normálnou plazmou v pomere 1 : 1, inkubácia 3 min.: 34 sek. (K: 30 sek.)            - korekcia s normálnou plazmou v pomere 1 : 1, inkubácia 60 min.: 35 sek. (K: 32 sek.)  <b>FVIII: C = 0,70 IU/mL (N: 0,60 - 1,50 IU/mL)</b>  <b>titer inhibítora FVIII: 0,05 BU/mL</b></p>
<p><b>výsledky hemokoagulačných testov z 28/05/2004 (po resutúre):</b>            APTT = 28 sek. (N: 25 - 40 sek.)            - korekcia s normálnou plazmou v pomere 1 : 1 a 3 min.: 29 sek. (K: 30 sek.)            - korekcia s normálnou plazmou v pomere 1 : 1 a 60 min.: 31 sek. (K: 32 sek.)  <b>FVIII: C = 2,00 IU/mL (N: 0,60 - 1,50 IU/mL)</b>  <b>titer inhibítora FVIII: 0,00 BU/mL</b></p>

BU = Bethesda jednotky; FVIII: C = funkčné stanovenie FVIII v plazme;  
 FIX: C = funkčné stanovenie FIX v plazme; INR = medzinárodný normalizovaný pomer (international normalized ratio); IU = medzinárodné jednotky; K = kontrola;  
 N = normálne hodnoty;

šie s veľkosťou 2,8 x 3,5 x 5 cm anechogénnym prúžkom na okraji a s pomerne vysokou echogenitou svedčiacou s vysokou pravdepodobnosťou pre čerstvo vzniknutý hematóm s pokračujúcim krvácaním a kaudálnejšie s veľkosťou 2,7 x 3,6 x 7 cm s nižšou echogenitou a laločnatými okrajmi bez známok výraznejšieho prekrvenia, čo naznačovalo skôr starší, parciálne kolikvovaný hematóm. Vzhľadom na stanovenú diagnózu a nevyhnutnú operačnú liečbu bol stav pacientky konzultovaný s hematológom. Na základe výsledkov krvného obrazu a hemokoagulačných vyšetrení (krvný obraz: hemoglobín 99 g/L, hematokrit 0,31, leukocyty  $18,7 \times 10^9/L$ , trombocyty  $121 \times 10^9/L$ ; hemokoagulačné vyšetrenia: PT 89 %, APTT 59 sekúnd, trombínový čas 16 sekúnd) bola ako pravdepodobná príčina krvácania stanovená koagulopatia zapríčinená získaným inhibítorom proti koagulačnému faktoru vnútornej cesty aktivácie protrombínu so sekundárnou anémiou a konzumpciou zložiek hemostázy pri pokračujúcom krvácaní. Dňa 11. mája 2004 v ranných hodinách bola vykonaná urgentná operačná revízia, evakuácia a drenáž hematómu v oblasti m. gastrocnemii l.d.x. Predoperačne, perioperačne a pooperačne podávaná čerstvo zmrazená plazma (spolu 6 transfúzných jednotiek (TU)) a erytrocytová masa (spolu 7 TU), aplikovaná antifibrinolytická a hemostyptická liečba (PAMBA, Dicynone). Napriek substitučnej a antifibrinolytickej liečbe pretrvávalo počas operácie chirurgicky nezastaviteľné krvácanie, neumožňujúce sutúru operačnej rany. Základ-

né hemokoagulačné testy v deň chirurgického zákroku potvrdili pretrvávajúcu poruchu hemokoagulácie (**tabuľka 1**). Po konzultácii s hematológom bola pacientka preložená dňa 12. mája 2004 na kliniku hematológie a transfuziológie (KHaT) s cieľom diferenciálnej diagnostiky a terapie hemoragickej diatézy. Dňa 12. mája 2004 boli opätovne zopakované základné hemokoagulačné testy, doplnené o stanovenie koagulačnej aktivity koagulačných faktorov VIII (FVIII:C) a IX (FIX:C). Testami preukázaný nízky FVIII:C (0,018 medzinárodných jednotiek (IU)/mL), následne doplnené vyšetrenie inhibítora FVIII, ktorého titer bol stanovený na 14 BU/mL (**tabuľka 1**).

Liečba podávaná počas hospitalizácie na KHaT sledovala 2 ciele - elimináciu získaného inhibítora FVIII a zastavenie krvácania. Eliminácia inhibítora bola zabezpečená imunosupresívnou liečbou-kombináciou dexametazónu v dávke 0,5 mg/kg/deň a cyklofosfamidu v dávke 200 mg/deň. Kontrola krvácania bola zabezpečená substitučnou liečbou-podávaním PCC FEIBA v dávke 50 až 200 IU/kg/deň, doplnenou aplikáciou hemostyptík (Dicynone), detaily podávania imunosupresívnej a substitučnej liečby sú uvedené v **tabuľke 2**. Anémia z krvných strát stredne ťažkého stupňa bola korigovaná podávaním erytrocytovej masy. Počas aplikácie imunosupresívnej liečby bol zaznamenaný postupný vzostup FVIII:C a postupný pokles titra inhibítora FVIII-16. mája 2004 (4. deň liečby) klesol na 10,00 BU/mL, 24. mája 2004 (12. deň liečby) klesol na 0,05 BU/mL, 28. mája 2004 (16. deň liečby) nebol

**Tabuľka 2.** Liečba prípravkom FEIBA a imunosupresívami

dátum	terapia krvácania FEIBA	terapia inhibítora - imunosupresia	
		Dexametazón	Cyklofosfamid
12/05/2004		32 mg/deň	
13/05 - 18/05/2004	2 x 4000 IU/deň		
19/05/2004	2 x 2500 IU/deň		
20/05/2004	2 x 2500 IU/deň		200 mg/deň
21/05/2004	2 x 2000 IU/deň		
22/05/2004	2 x 1500 IU/deň		
23/05/2004	2 x 1500 IU/deň	24 mg/deň	
*24/05/2004	1 x 2000 IU ráno + 1 x 3000 IU večer		
**25/05/2004	1 x 2000 IU ráno + 1 x 1500 IU večer		
26/05/2004	2 x 1000 IU/deň		
27/05/2004	2 x 1000 IU/deň		
28/05/2004	ukončené podávanie		ukončené podávanie
29/08/2004		16 mg/deň	
03/06-08/06/2004		8 mg/deň; postupné vysadzovanie	
09/06/2004		ukončené podávanie	

IU = medzinárodné jednotky; \* deň resutúry; \*\* 1. deň po resutúre.

**Obrázok 1.** Rozsiahly plošný hematóm pravého stehna



**Obrázok 2.** Resutúra rany v celkovej narkóze bez klinicky závažnejšieho krvácania



detekovateľný v plazme pacientky (**tabuľka 1**). Po zahájení podávania prípravku FEIBA dochádzalo k postupnému zmierňovaniu krvácania v mieste operačnej rany, čerstvé krvácavé prejavy v mieste operačnej rany a ani v inej lokalizácii sa nepozorovali. V priebehu liečby bola pozorovaná postupná úprava koagulačných testov. Vymiznutie inhibítora FVIII a zastavenie krvácania umožnilo 24. mája 2005 ošetrovanie miesta krvácania a resutúru rany v celkovej narkóze bez klinicky závažnejšieho krvácania (**obrázok 2**). V pooperačnom období nebola pozorovaná epizóda krvácania. Podávanie prípravku FEIBA a cyklofosfamidu bolo ukončené po normalizácii hemokoagulačných parametrov 28. mája 2004 a v ten istý deň bolo zahájené postupné vysadzovanie glukokortikoidov.

### Diskusia

Získaná hemofília A je asi v 50 % prípadov idiopatická, čo znamená, že sa nepodari preukázať ochorenie, ktoré by mohlo viesť k tvorbe inhibítora a asi v 50 % je združená s inými, najčastejšie autoimunitnými ochoreniami (najmä choroby spojivového tkaniva) a nádormi. U našej pacientky sme v priebehu hospitalizácie pátrali po prítomnosti týchto, ako aj ďalších ochorení, združených so získanou hemofiliou A. Zobrazovacie metódy (RTG vyšetrenie hrudníka, fibroskopia, sonografia abdoménu, močového mechúra) a ani vyšetrenia onkologických markerov (beta-2-mikroglobulín, alfa-1-fetoproteín, karcinoembryonálny antigén, CA 19-9, CA 15-3, CA 125, laktátdehydrogenáza, alkalická fosfatáza) nepotvrdili prítomnosť malígneho ochorenia. Výsledky laboratórnych vyšetrení (sedimentácia erytrocytov, C-reaktívny proteín, mukoproteíny, antistreptolýzín O, antinukleárne protilátky, imunoglobulíny, cirkulujúce imunokomplexy, elektroforéza bielkovín, tyreotropný hormón, trijódtyronín, tetrajódtyronín) nepotvrdili autoimunitné ochorenie. Pacientka od decembra 2003, keď sa objavili prvé krvácavé prejavy, užívala nasledujúce lieky: Enap, Betaloc, Vasocardin, Nitro-mack, Diclophenac Duo, Aulin, Vitacalcin, Evista, Ciprinol, Klacid, Dithiaden, Aktiferin, Agapurín, v decembri 2003 absolvovala očkovanie vakcínami INFLUVAC a PNEUMO 23. Je možné, že nežiaducim účinkom užívania uvedených liekov, resp. vakcinácie, mohol byť vznik inhibítora FVIII, pravdepodobnejšie sa však zdá, že v tomto prípade išlo o idiopatický vznik inhibítora FVIII.

Osobitným problémom terapie získanej, ako aj vrodennej hemofílie A, je problematika invazívnych a operačných zákrokov. Hemofilickí pacienti boli donedávna operovaní v minimálnej miere, prakticky iba v nevyhnutných, život ohrozujúcich situáciách. Výsledky štúdií z posledných rokov poukazujú na skutočnosť, že pri súčasných terapeutických možnostiach je možné, najmä u elektívnych výkonoch, zabezpečiť dostatočnú hemostázu a vopred odmietavý prístup k operáciám hemofilických pacientov nie je opodstatnený<sup>(9,10,11)</sup>. Substitučná liečba, pre ktorú sa vhodnými ukazujú byť najmä prípravky rFVIIa a PCC, podávané pri urgentných zákrokoch, a jej kombinácia s imunosupresívnou liečbou pri plánovaných zákro-

koch, dokáže zabezpečiť dostatočné zrážanie krvi a obmedziť krvné straty, ako to dokumentuje aj naša kazuistika. V našom prípade sme na substitúciu použili preparát FEIBA od firmy Baxter. Ide o koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu, obsahujúci najmä faktory II a VII (prevažne v aktivovanej forme) a faktory IX a X (prevažne v neaktívnej forme), získavaný z plazmy darcov krvi. Presný mechanizmus pôsobenia FEIBY nie je známy, predpokladá sa, že pôsobí komplexne na úrovni vnútornej, vonkajšej aj spoločnej cesty aktivácie protrombínu<sup>(12)</sup>. Bežné dávkovanie sa v závislosti od intenzity krvácania pohybuje v rozmedzí 50-100 jednotiek FEIBY na kilogram hmotnosti (U/kg), neodporúča sa podávať jednorazovo viac ako 100 U/kg a denná dávka by nemala byť väčšia ako 200 U/kg. Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú alergické reakcie, obávanými, aj keď pri rešpektovaní maximálnych dávok raritnými komplikáciami, sú tromboembolické príhody (infarkt myokardu, pľúcna embólia) a diseminovaná intravaskulárna koagulácia<sup>(12)</sup>. Bezpečnosť kombinovania FEIBY s prípravkami iných koagulačných faktorov, najmä s rFVIIa, nie je uspokojivo zodpovedaná. Treba zdôrazniť, že v súčasnosti nie sú účinnosť, indikácie a bezpečnosť jednotlivých liečebných možností a preparátov jednoznačne stanovené a vyžadujú si ďalšie klinické štúdie.

### Záver

Získaná hemofília A, podobne ako inhibítory iných koagulačných faktorov, patrí k zriedkavým, no závažným, často život ohrozujúcim krvácaým ochoreniam, ktoré vyžadujú rýchlu diagnostiku a adekvátnu liečbu. Preto je potrebné u pacientov s typickými krvácaými prejavmi myslieť na možnosť tohto ochorenia, pričom správnosť diagnózy sa dá výrazne posilniť charakteristickým nálezmom v bežne dostupných a rýchlo realizovateľných hemokoagulačných testoch (APTT, TT, PT). V prípade nevyhnutného invazívneho zákroku je dôležité zabezpečiť adekvátnu substitučnú liečbu, najlepšie podávaním rFVIIa alebo PCC. Získaná hemofília A býva asi v 50 % prípadov združená s inými ochoreniami, preto je potrebné u pacientov s inhibítorm FVIII cielene pátrať po príznakoch týchto ochorení.

### Adresa pre korešpondenciu:

prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.  
Klinika hematológie a transfuziológie,  
Martinská fakultná nemocnica, Martin  
Kollárova 2, 036 59 Martin  
e-mail: kubisz@jfmmed.uniba.sk

MUDr. Ján Staško, MUDr. Pavol Hollý  
Klinika hematológie a transfuziológie,  
Martinská fakultná nemocnica, Martin

## Literatúra

1. Theodossiades G, Kontopoulou-Griva I. Acquired haemophilia A. *Haema* 2002; 5: 282-290.
2. Bainton R, Makris M. The diagnosis and management of acquired hemophilia. *CME Bulletin Haematology* 2000; 3: 3-5.
3. Baudo F, De Cataldo F. Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome. *Haematologica* 2004; 89: 96-100.
4. Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J of Haemathol* 2004; 124: 86-90.
5. Bona D, Schiavoni M, Castaam G, Ciavarella N, Rodeghiero F. Acquired hemophilia: experience of two Italian centres with 27 new cases. *Haemophilia* 1997; 3: 183-188.
6. Hay CR, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Keeling DM. The diagnosis and management of factor VIII and FIX inhibitors: a guideline from the UK hemophilia centre doctor's organisation. *Br J Haemathol* 2000; 111: 78-90.
7. Collins PW. Management of acquired haemophilia A - more questions than answers. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2003; 14 (suppl 1): S23-S27.
8. Tengborn L, Ingerslev J, Mäkipernaa A, Tjønnfjord GE, Örundarson PT. Acquired haemophilia - Nordic guidelines for diagnosis and treatment, version 2005-02-14.
9. Tjønnfjord GE, Brinch L, Gede-Dahl III T, Brosstad FR. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX. *Haemophilia* 2004; 10: 174-178.
10. Tjønnfjord GE. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX: the updated Norwegian experience. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl 2): 41-45.
11. Rodriguez-Merchan EC, Rocino A. Literature review of surgery management in inhibitor patients. *Haemophilia* 2004; 10 (suppl 2): 22-29.
12. Luu H, Ewenstein B. Feiba safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia* 2004; 10 (suppl 2): 10-16.