

Získaná hemofília A

Doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.

Centrum hemostázy a trombózy, HEMO MEDIKA, s. r. o., Košice

Získaná hemofília A (ZHA) je vzácné autoimunitné ochorenie spôsobené produkciou autoprotílátok, ktoré inaktivujú faktor VIII. Pacienti s touto chorobou sú ohrození ťažkým krvácaním počas prítomnosti inhibítora. Diagnóza je založená na zistení nízkej hladiny faktora VIII, ktorá súvisí s prítomnosťou autoimúnnej protílátky v plazme. Manažment ZHA spočíva v rýchlej a presnej diagnostike, kontrole krvácania a eradikácii inhibítora pomocou imunosupresie. V reálnej klinickej praxi je ZHA často poddiagnostikovaná a/alebo nesprávne diagnostikovaná.

Kľúčové slová: získaný inhibítor FVIII, získaná hemofília A, krvácanie, imunosupresia

Acquired hemophilia A

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare autoimmune disorder that is due to the production of autoantibodies, which inactivate factor VIII. Patients with this disease are at risk of severe bleeding during the presence of the inhibitor. Diagnosis is based on the finding of a low factor VIII level associated with the presence of an autoimmune antibody in the plasma. Management of AHA consists in rapid and accurate diagnosis, control of bleeding and eradication of the inhibitor by immunosuppression. In real clinical practice, AHA is often underdiagnosed and/or misdiagnosed.

Key words: acquired factor VIII inhibitor, acquired haemophilia A, bleeding, immunosuppression

Vask. med., 2017, 9(3-4): 107–111

Úvod

Získaná hemofília A (ZHA) je krvácavé ochorenie spôsobené autoimunitne podmienenou depléciou faktora VIII (FVIII). Vznikajúce autoprotílátky FVIII majú neutralizačnú povahu (1, 2). Na rozdiel od alogénneho inhibítora FVIII pri vrodenej hemofílii A, nemusí byť hladina FVIII pri ZHA nulová a táto hladina nekoreluje s výškou titra inhibítora ani s krvácajúcimi prejavmi. Je to v dôsledku nonlinearnej inaktivácie FVIII inhibítorm (3, 4). ZHA môže byť prvým príznakom závažného stavu. Často súvisí s autoimunitnými ochoreniami, malignitou, môže byť navodená niektorými liekmi (antibiotiká, antikonvulzíva, lieky zasahujúce do imunitného systému), môže súvisieť s graviditou a pod. V klinickom obraze dominuje náhle, spontánne krvácanie alebo závažné, život ohrozujúce krvácanie, neprimerané, prolongované krvácanie pri úraze či operácii. Krvácanie do kĺbov, typické pre vrodenu hemofíliu A, sa vyskytuje zriedkavo (5). Úmrtnosť v priebehu ochorenia je vysoká, závisí od veku, komorbidít, závažnosti krvácania a komplikácií súvisiacich s liečbou.

Laboratórna diagnostika je založená na stanovení hladiny FVIII a potvrdení špecifického inhibítora. Diferenciálne diagnosticky je potrebné vylúčiť prítomnosť inhibítora iných koagulačných faktorov (IX, XI, XII), odlíšiť špecifický inhibítor FVIII od nešpecifického typu lupus antikoagulans, vylúčiť prítomnosť heparínu, vylúčiť ZHA u pacientov liečených warfarínom, dabigatranom a vylúčiť antifosfolipidový sy (6, 7).

Stratégia liečby je zameraná na zastavenie krvácania a eradikáciu inhibítora, liečbu a/alebo odstránenie vyvolávajúcej príčiny a predchádzanie komplikácií spôsobených liečbou.

V klinickej praxi sa na ZHA často nemyslí. Pacienti sú zvyčajne v starostlivosti iných odborníkov (lekárov urgentného príjmu, geriatrov, gynekológov, reumatológov, onkológov, chirurgov, odborníkov pre intenzívnu starostlivosť...), len nie hematológov. ZHA je veľmi pravdepodobná vždy, keď pacient bez vrodenej krvácavej choroby, bez histórie krvácania, má akútne krvácanie (bez známej príčiny) a v laboratórnych testoch neobjasnené, izolované predĺženie aktivovaného parciálneho trombotoplastinového času (aPTT).

Prognóza pacienta závisí od rýchleho rozpoznania stavu, rýchlej diagnostiky a správnej liečby s individuálnym liečebným prístupom.

Definícia

Získaná hemofília A je vzácné autoimunitné ochorenie s vysokým rizikom morbidity a mortality. Príčinou je autológny inhibítor koagulačného faktora VIII, ktorý interferuje s jeho prokoagulačnými funkciami.

Epidemiológia ZHA

ZHA je ochorenie prevažne starších ľudí (64 – 78 rokov). Incidencia 1,48 prípadov na 1 milión obyvateľov ročne je približne rovnaká bez ohľadu na rasu a pohlavie, s výnimkou vekovej skupiny 20 – 40 rokov, keď je častejšia

Tabuľka 1. Stavysúvisiace so získanou hemofíliou A (1)

Tehotenstvo
Autoimunitné ochorenia
■ Systémový lupus erythematosus (SLE)
■ Reumatoidná artritída
■ Sclerosis multiplex
■ Kožné ochorenia (psoriáza, pemphigus vulgaris)
■ Arteritídy
■ Sjögrenov syndróm
■ Zápalové ochorenia čriev
■ Goodpastureov syndróm
■ Ťažká myasténia
■ Autoimunitná hemolytická anémia
■ Autoimunitná tyreoiditída
Nádorové ochorenia
■ Hematologické malígne ochorenia
■ Solídne nádory
Lieky
■ Antibiotiká (penicilín, sulfonamidy)
■ Iné (fenytoín, chloramfenikol, metyldopa, interferón alfa)
Akútna hepatitída B a C
Ochorenia dýchacích ciest (astma, chronická obštrukčná choroba pľúc)

u žien v dôsledku autoprotílátok indukovaných tehotenstvom. ZHA vzniká najčastejšie v priebehu autoimunitných, zápalových ochorení, pri malignitách alebo po niektorých liekoch (antibiotiká, antikonvulzíva, lieky zasahujúce do imunitného systému). Asi v polovici prípadov je vznik inhibítora idiopatický. Inhibítor FVIII bol tiež zistený v zdravej populácii (17 %), ale iba výnimočne má vplyv na aktivitu FVIII in vivo (8, 9, 10). V tabuľke 1 sú uvedené stavy, ktoré súvisia so ZHA.

Etiopatogenéza ZHA

Špecifické autoprotilátky (IgG4, vzácné IgM, IgA) sú namierené proti A2, A3 a C2 doméne FVIII. Ich mechanizmus účinku je odlišný. Autoprotilátky ovplyvňujú prokoagulačnú aktivitu FVIII tak, že anti-A2 anti-A3 bránia väzbe FVIII s faktorom IX a faktorom X, a anti-C2 inhibujú väzbu FVIII na fosfolipidy a von Willebrandov faktor (vWF). Štruktúra FVIII a epitopy inhibitorov FVIII sú uvedené na obrázku 1 (11).

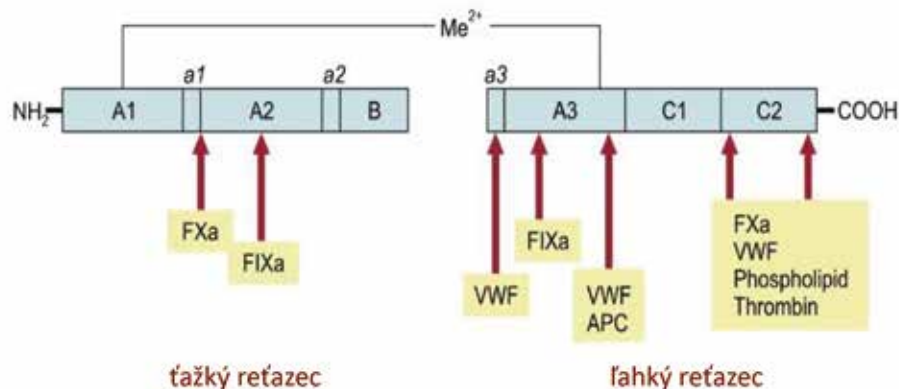
Inhibitor je zvyčajne polyklonálny, obvykle reaguje podľa kinetiky II. typu, non-lineárne inaktivuje FVIII a preto nemusí viesť k nulovej hladine FVIII, ale len k podstatnému zníženiu FVIII. Hladina FVIII nekoreluje s titrom inhibítora ani s kvácvými prejavmi a nepredikuje riziko krvácania. Predpokladá sa, že porucha imunitnej tolerancie je spôsobená kombináciou genetických a environmentálnych faktorov (12, 13).

Riziko krvácania a závažnosť krvácania u pacientov so ZHA

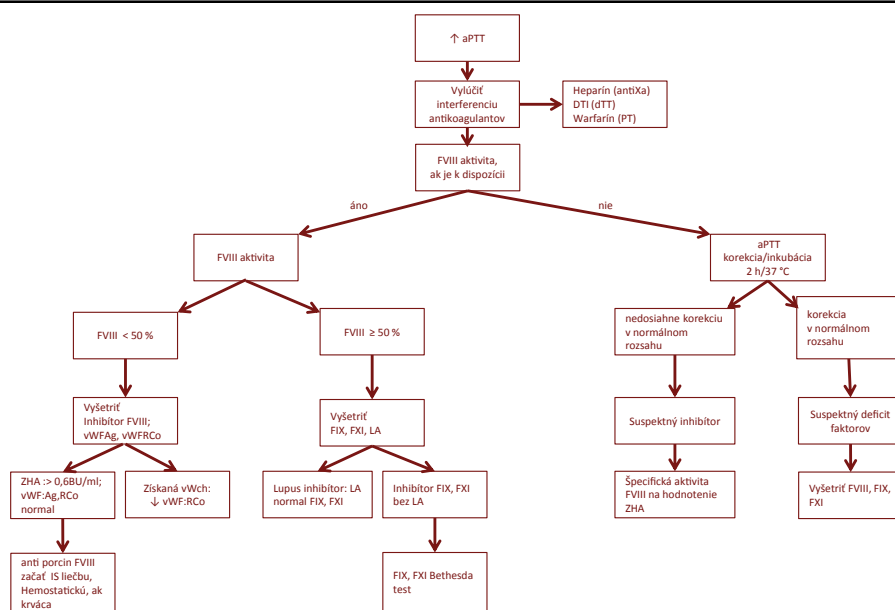
Asi 30 % pacientov nemá klinické príznaky hemoragickej diatézy, alebo krvácanie je tak nezávažné, že nevyžaduje hemostatickú liečbu. Prolongované, silné krvácanie po chirurgických výkonoch, intramuskulárnej injekcii, zavedení katétra, pri tracheotómii, úrazoch, môže byť prvým príznakom ZHA. U väčšiny pacientov dominuje v klinickom obraze spontánne podkožné krvácanie, epistaxa, hematúria a krvácanie do gastrointestinálneho traktu. Krvácanie do kĺbov, typické pre vrodenú hemofíliu A, sa vyskytuje zriedkavo. Fatálne krvácanie vzniká asi u 8 % pacientov niekoľko dní od stanovenia diagnózy. Najčastejšou príčinou smrti je intrakraniálne a retroperitoneálne krvácanie. Keďže protilátky FVIII non-lineárne inaktivujú FVIII, hladina FVIII nepredikuje riziko krvácania. Pacient môže mať klinicky závažné krvácanie napriek iba stredne zníženej aktivite FVIII. Závažnosť krvácania nezávisí od titra inhibítora ani od hladiny FVIII. Ak inhibitor nie je eliminovaný, riziko krvácania pretrváva a fatálne krvácanie môže vzniknúť kedykoľvek aj po niekoľkých mesiacoch, a to aj u pacientov s predtým asymptomatickým priebehom (14).

Inhibitor FVIII, ktorý vzniká v súvislosti s tehotenstvom, má svoje špecifiká. Zvyčajne sa vyskytuje v prvom tehotenstve. Autoprotilátky a prvé krvácajúce epizódy sa môžu objaviť niekoľko dní až mesiacov po pôrode, ale aj počas pôrodu. Titer inhibítora je zvyčajne nižší (medián 20 BU). Ak protilátka (IgG) vzniká pred pôrodom, je možný trasplacentárny prenos a hemoragické riziko pre novorodenca. Po pôrode môže inhibí-

Obrázok 1. Štruktúra faktora VIII (FVIII) a epitopy inhibitorov FVIII, upravené podľa Oh J (11). Anti-A2 bráni väzbe FVIII s faktorom IXa (FIXa) a faktorom Xa (FXa), anti-A3 bráni interakcii s faktorom IXa, von Willebrandov faktor (vWF) a anti-C2 bráni väzbe FVIII na fosfolipidy, vWF a FXa.



Obrázok 2. Laboratórna diagnostika ZHA (24)



Vysvetlivky: ZHA (získaná hemofília A), aPTT (aktivovaný parciálny tromboplastínový čas), DTT (priame inhibitory trombínu), dTT (dilučný trombínový čas), FVIII (faktor VIII), vWFAg (von Willebrandov faktor antigén), vWFRCo (von Willebrandov faktor Ristocetin ko-faktor), FIX (faktor IX), FXI (faktor XI), LA (lupus antikoagulans), IS (imunosupresíva)

tor u žien s postpartálnou ZHA pretrvávajú 16 – 30 mesiacov. Pravdepodobnosť spontánnej remisie je vysoká (62 %). Relaps ZHA v nasledujúcej gravidite nie je vylúčený. Priaznivá prognóza je u žien so spontánnou remisiou (15, 16).

Priebeh ochorenia

Spontánna remisia. Asi 20 – 30 % pacientov so ZHA má pozvolné, spontánne vymiznutie inhibítora v priebehu niekoľkých mesiacoch. Vysoké percento spontánnej remisie je u žien s postpartálnou ZHA. Po spontánnej alebo liečbou navodenej remisii dochádza k relapsu takmer u 20 % pacientov (17, 18).

Úmrtnosť v priebehu ochorenia. Mortalita sa odhaduje na 7,9 – 42 %. Celková úmrtnosť v Európe je stále vysoká (28 %), aj keď v ostatných

rokoch má klesajúcu tendenciu a stále menej pacientov umiera na krvácanie a jeho komplikácie vďaka zlepšenej diagnostike a dostupnosti liečby. Častejšie je príčinou smrti základné ochorenie súvisiace so ZHA, komplikácie imunosupresívnej liečby či pokročilý vek (19, 20).

Podозrenie na ZHA

ZHA je veľmi pravdepodobná u pacientov a) bez histórie krvácania (obzvlášť v staršom veku, u žien v tehotenstve a po pôrode) s novozisteným akútnym krvácaním, izolovaným predĺžením aPTT a normálnym protrombínovým časom (PT), b) u pacientov bez antikoagulačnej liečby, u ktorých je izolované predĺženie aPTT, korekčnými testami potvrdený inhibitor a lupus antikoagulans je negatívny (21, 22, 23).

Laboratórna diagnostika ZHA

Typickým laboratórnym nálezom u pacientov so ZHA je izolované predĺženie aPTT, ktoré sa neupravuje ani pri zmiešaní s normálnou plazmou a následnej 2 h inkubácii a nízka hladina FVIII. Na vyšetrenie funkčnej aktivity FVIII sa používa jednofázová koagulačná metóda na princípe aPTT alebo dvojfázová forometrická metóda. Trombínový a protrombínový čas, ako aj počet krvných doštičiek a ich funkcia sú v norme. Laboratórna diagnostika zahŕňa niekoľko krokov. Algoritmus pre diagnózu ZHA je uvedený na obrázku 2 (24).

Diagnóza spočíva v stanovení hladiny FVIII a potvrdení špecifického inhibítora FVIII Bethesda metódou alebo Nijmegen Bethesda metódou. Niektoré laboratóriá používajú na stanovenie inhibítora ELISA metódu (25). Stanovenie titra inhibítora pomocou Bethesda jednotiek (BU) vzhľadom na jeho kinetiku (typ 2) nie je presné a môže byť podhodnotené. Vhodnejšie je vyjadrenie titra, ktorý je najbližšie 50 % inhibícií FVIII.

Diferenciálne diagnosticky je nutné odlíšiť špecifický inhibitor FVIII od nešpecifického inhibítora typu lupus antikoagulans (LA). LA by mal byť vylúčený ako možná príčina izolovaného predĺženia aPTT. Pri stanovení hladiny FVIII pri vyššom riedení klesá vplyv LA na hladinu FVIII, zatiaľ čo pri špecifickom inhibítore zostáva hladina FVIII aj pri vyššom riedení nízka. Špecifický inhibitor je závislý od času a inkubácie. Pri LA nie je časová závislosť v zmiešavacích testoch a LA vykazuje okamžitý inhibičný efekt. Testy používané na odlíšenie špecifického inhibítora a LA nemusia poskytovať jednoznačné výsledky. Súčasný nález špecifického inhibítora a LA je tiež možný. Pri LA senzitivnom aPTT je pri titracii inhibítora v BU pozitívny nález aj pri LA a teda nerozliší špecifický a nešpecifický inhibitor (26).

Okrem LA aj deficit koagulačných faktorov vnútornej cesty (FVIII, FIX, FXI, FXII), prítomnosť inhibítora iných koagulačných faktorov, heparíny a priame inhibitory trombínu ovplyvňujú aPTT. Diferenciálne diagnostiky je potrebné vylúčiť ZHA u týchto pacientov. Pomocou korekčných testov, aPTT, trombínový čas, reptilázový čas, anti Xa, dilučný trombínový čas, môžeme odlíšiť tieto stavy od ZHA, pri ktorej je predĺžený iba aPTT (27).

Liečba ZHA

Ciele manažmentu. Manažment ZHA sa sústreďuje na riešenie štyroch problémov: 1. zastaviť krvácanie, predchádzať krvácaniu, 2. eliminovať inhibitor FVIII, 3. liečiť základné (vyvolávajúce) ochorenie, 4. iné opatrenia zahŕňajú ochranu pacienta pred úrazmi, invazívnymi

výkonmi a predchádzanie liečbou spôsobených komplikácií (trombóza, infekcie).

Stratégia pri invazívnych vyšetreniach a výkonoch. U pacientov so ZHA by mali byť invazívne diagnostické a liečebné výkony odialené. Ak to nie je možné, hemostáza musí byť zabezpečená hemostatickou liečbou pred a po výkone. Venepunkcie, bežné intravenózne (i. v.) kanyly, alebo napríklad meranie krvného tlaku by malo byť obmedzené na minimum. Podávanie injekcií intramuskulárne (i. m.) je kontraindikované. Lumbálne punkcie, zavedenie centrálneho venózneho katétera (CVK), alebo akákoľvek punkcia artérií môžu byť vykonané iba pod liečbou „bypassovými prípravkami“. Pacienti so závažným krvácaním a/alebo poklesom hemoglobínu (Hb) vyžadujú okamžitú hemostatickú liečbu. Pacienti so stredne závažným krvácaním bez signifikantného poklesu Hb nevyžadujú okamžitú hemostatickú liečbu, ale riziko závažného krvácania je vysoké a krvácanie sa môže vyvinúť kedykoľvek. Pacienti so zvýšeným rizikom krvácania (operácia, pôrod, peptický vred...) vyžadujú profylaktickú hemostatickú liečbu (28).

Liečba krvácania. Všeobecná stratégia

Liečba krvácania by mala byť začatá okamžite bez ohľadu na titer inhibítora a zvyškovú aktivitu FVIII.

Liečba je nutná, ak ide o krvácanie retroperitoneálne, retrofaryngálne, intrakraniálne, gastrointestinálne, krvácanie do svalov s rizikom kompartment syndrómu, krvácanie do pľúc, hematúria, krvácanie pooperačné a pod. Pri menej závažnom krvácaní, napríklad pri izolovanom podkožnom krvácaní, pri tvorbe hematómov, liečba zvyčajne nie je nutná.

Liečba krvácania 1. línie

Pri závažnom krvácaní sa v liečbe používajú faktory s bypassovou aktivitou.

- Rekombinantný FVIIa (NovoSeven, rFVIIa). Podáva sa v dávke 70 – 90 µg/kg každé 2 – 3 hodiny do zastavenia krvácania. Použitie vyšších dávok ako sú štandardné dávky môže byť sprevádzané vyšším rizikom trombózy. Po zastavení krvácania sa dávkovací interval má predĺžiť (až na 6 h) a má sa pokračovať v liečbe s cieľom zabrániť recidíve krvácania. Pri kontinuálnej infúzii je odporúčaná dávka 15 – 30 µg/kg/h.
- Aktivované faktory protrombínového komplexu (aPCC, Feiba) sa podávajú v dávke 50 – 100 U/kg každých 8 – 12 h (max. 200 U/kg/deň) do zastavenia krvácania. Následne

sa má pokračovať v liečbe s cieľom zabrániť recidíve krvácania.

Efektívnosť oboch prípravkov je porovnateľná. Pri zlyhaní jedného prípravku sa odporúča použiť druhý prípravok. Lieky s bypassovou aktivitou sa odporúča podávať profylakticky pred invazívnymi výkonmi. U starších pacientov s predisponujúcimi faktormi ako sú aterosklerotické zmeny, malignita, trombofília, trombóza v anamnéze, je potrebná zvýšená opatrnosť pre vyššie riziko tromboembolických komplikácií (7, 28, 29).

Liečba krvácania. Alternatívne liečebné modality

V prípade zlyhania liečby 1. línie alebo ak rFVIIa alebo aPCC nie sú k dispozícii, je možné použiť plazmatické alebo rekombinantné koagulačné faktory.

Vysoké dávky koncentrátov FVIII sú efektívne iba pri nízkom titre inhibítora FVIII < 3 – 5 BU/ml. Ich nevýhodou je nepredvídateľná odpoveď, nutné monitorovanie hladiny FVIII.

Všeobecne odporúčaná dávka koncentráту FVIII je 20 U/kg na každú Bethesda jednotku inhibítora (na jeho vysýtenie) a ďalších 40 U/kg na dosiahnutie hemostatickej hladiny FVIII. Vysoké dávky FVIII sa používajú aj ako súčasť protokolov – komplexnej liečebnej stratégie pri eliminácii inhibítora (s plazmaferézou a imunoabsorpciou, protokol Bonn-Malmö) (7).

Desmopresín (DDAVP) je vhodný pri nezávažnom krvácaní s nízkym titrom inhibítora a podáva sa v dávke 0,3 µg/kg i. v., ktorá zvýši hladinu FVIII 2 – 4-krát.

Ďalšie adjuvantné liečebné modality zahŕňajú lokálnu aplikáciu trombínu alebo fibrínových lepidiel. Podávanie antifibrinolytík spolu s liekmi s bypassovou aktivitou je predmetom diskusií. Súčasné podanie kyseliny tranexámovej s aPCC je kontraindikované v časovom odstupe menej ako 12 h. Kyselina tranexámová s rFVIIa sa podáva častejšie pri slizničnom krvácaní (7). Samotné podanie antifibrinolytík môže teoreticky ovplyvniť slizničné krvácanie okrem hematúrie, kde podanie je skôr kontraindikované.

Eradikácia inhibítora. Neoddeliteľnou súčasťou liečby ZHA je eradikácia inhibítora. Riziko krvácania pretrváva, pokiaľ je prítomný inhibitor FVIII. Preto liečba zameraná na elimináciu inhibítora je indikovaná vždy, aj keď sú známe prípady spontánneho vymiznutia inhibítora, a má sa začať čo najskôr, bezprostredne po stanovení diagnózy. Postupy smerujúce k eliminácii inhibítora zahŕňajú rôzne spôsoby imunosupresívnej liečby. Imunosupresívna liečba 1. línie je uvedená v tabuľke 2 (19, 30).

Tabuľka 2. Eradikácia inhibítora. Imunosupresívna liečba (19, 30)

1. línia imunosupresie	Odporúčané dávky	Komentár
Kortikosteroidy samotné	Prednizón 1 mg/kg/deň alternatíva Dexametazón 40 mg/deň 4 – 6 týždňov	Npravdepodobné, že budú účinné po $\leq 3T$ u pacientov s FVIII < 1IU/dl; inhibítor > 20 BU/ml Monitor nežiaducich účinkov (infekcie, \uparrow glykémia)
Kortikosteroidy a cyklofosfamid	Kortikosteroidy Cyklofosfamid 1 – 2 mg/kg/deň p. o. alternatíva Cyklofosfamid 5 mg/kg i. v. 3 – 4 týždne	Môže byť rýchlejšia odpoveď, ale vyššie riziko nežiaducich účinkov Asociácia s vyšším stupňom KR, remisia sa dosiahne rýchlejšie Monitor pre supresiu KD (Le, Tr), infekcie
Kortikosteroidy a rituximab	Kortikosteroidy Rituximab 375 mg/m ² /týždenne i. v., 4 týždne (alebo 100 mg týždenne x 4)	Rituximab sa neodporúča ako iniciálna monoterapia, pokiaľ iné imunosupresíva nie sú kontraindikované

Vysvetlivky: i. v. (intravenózne), p. o. (perorálne), T (týždeň), FVIII (faktor VIII), BU (Bethesda jednotky), KR (kompletná remisia), KD (kostná dreň), Le (leukocyty), Tr (trombocyty)

Pri rozhodovaní o liečbe je vhodné použiť personalizovanú liečbu podľa celkového stavu pacienta, základného ochorenia, sprievodných ochorení, prognostických faktorov (FVIII < 1 IU/dl, titra inhibítora > 20 BU/ml, anti-FVIII IgA atď.).

Imunosupresívna liečba 2. línie. Pri zlyhaní imunosupresívnej liečby 1. línie, to znamená, že po 3 – 5 týždňoch liečby nie je pozorovaný pokles inhibítora a zvýšená aktivita FVIII, alebo u pacienta je kontraindikácia liečby 1. línie, navrhuje sa podávať rituximab 375 mg/m²/týždenne počas 4 týždňov (niektorí autori odporúčajú rituximab ako liečbu 1. línie pri popôrodnej ZHA). Ďalšie alternatívne režimy používajú azatioprín, vinkristín, mykofenolát mofetil, takrolimus, sirolimus, cyklosporín. Imunotolerančné režimy alebo imuno-adsorpcia a/alebo plazmaferéza sa môžu použiť z dôvodu nutnosti rýchleho odstránenia inhibítora pri život ohrozujúcom krvácaní, pri nutných operáciách bez možnosti oddialenia výkonu. Poskytujú rýchlu, ale iba prechodnú elimináciu inhibítora. Samotná plazmaferéza je pri inhibítore > 10 BU väčšinou neúčinná vzhľadom na veľký extravaskulárny pool inhibítora FVIII. Plazmaferéza sa dopĺňa o imuno-adsorbciu IgG na stafylokokový proteín A alebo na polyklonálne ovčie protilátky proti ľudským imunoglobulínom. Intravenózne imunoglobulíny (IVIG) majú v liečbe ZHA limitovanú úlohu. Neodporúča sa podávať vysoké dávky IVIG samostatne, iba ako súčasť komplexných imunotolerančných režimov zahrňujúcich modifikovaný Bonn-Malmö protokol (plazmaferéza, s imuno-adsorbciou, substitúciou IVIG 0,3g/kg 5. – 7. deň, imunosupresiou: prednisolon 1 mg/kg a cyklofosfamid 1 – 2 mg/kg od 1. dňa do remisie s následnou redukciou dávky a substitúciou FVIII 100 IU/kg každých 6 h) (31, 32, 33).

Aj keď niektoré inhibítory vymiznú spontánne po niekoľkých mesiacoch, mortalita a morbi-

dita je vysoká, preto sa odporúča imunosupresívna liečba na eradikáciu inhibítora u každého pacienta so ZHA. Nevýhodou imunosupresie sú komplikácie, ktoré môžu byť aj fatálne. Pacienti preto musia byť prísne monitorovaní pre riziko infekcie, hyperglykémie, verovej choroby žalúdka a pod.).

Úspešná eradikácia inhibítora. Ak sa dosiahne remisia, eliminácia inhibítora, odporúča sa monitorovať aPTT a sledovať hladinu FVIII a) prvých 6 mesiacov každý mesiac, b) ďalších 6 mesiacov každé 2 – 3 mesiace, c) následne v 6-mesačných intervaloch. Odporúča sa profylaxia trombotických komplikácií, pokiaľ trvá kompletná odpoveď, zvlášť pri veľmi zvýšenej hladine FVIII. Profylaxiu by mali dostať hospitalizovaní pacienti bez prejavov krvácania s FVIII > 50 IU/ml. Ak pacient predtým užíval aspirín alebo antikoagulanty, reštart týchto liekov sa odporúča, ak je FVIII > 50 IU/ml nepretržite.

Záver

ZHA je síce zriedkavé ochorenie, ale nepoznaný inhibítor FVIII môže viesť k závažným život ohrozujúcim krvácaniam. Pacient je vždy ohrozený krvácaním, pokiaľ je inhibítor prítomný.

Preto v bežnej klinickej praxi je dôležité myslieť na toto ochorenie, včas rozpoznáť a diagnostikovať ZHA, presne identifikovať vyvolávajúce faktory, zvoliť správnu a adekvátnu liečbu s cieľom zastaviť krvácanie, eliminovať inhibítor a predchádzať komplikáciám spôsobených liečbou.

Literatúra

1. Toschi V, Baudo F. Diagnosis, laboratory aspects and management of acquired hemophilia A. *Intern Emerg Med*. 2010;5(4):325–333.
2. Collins PW. Management of acquired hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2011;9 Suppl 1:226–235.

3. Oldenburg J, Zeitler H, Pavlova A. Genetic markers in acquired hemophilia. *Haemophilia*. 2010;16 Suppl 3:41–45.
4. Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;432–437.
5. Gheisari R, Bomke B, Hoffman T, Scharf RE. Clinical features and outcome of acquired hemophilia A: interim analysis of the Dusseldorf study. *Hamostaseologie*. 2010;30:156–161.
6. Collins PW, Chalmers E, Hart D, et al. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol*. 2013;162(6):758–773.
7. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Hematologica*. 2009;94(4):566–575.
8. Michiels JJ. Acquired hemophilia A in women postpartum: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2000;6:82–86.
9. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implication for clinical practice. *Br J Haematol*. 2009;148:183–194.
10. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Hemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012;10:622–631.
11. Oh J, Lim Y, Jang MJ, Huh JY, Shima M, Oh D. Characterization of anti-factor VIII antibody in a patient with acquired hemophilia A. *Blood Res*. 2013;48:58–62.
12. Tiede A, Eisert R, Czwalinna A, Miesbach W, et al. Acquired hemophilia caused by non-haemophilic factor VIII gene variants. *Ann Hematol*. 2010;89:607–612.
13. Pavlova A, Zeitler H, Scharf R, et al. HLA genotype in patients with acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2010;16:107–112.
14. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Blood*. 2007;109:1870–1877.
15. Franchini M. Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol*. 2006;81:768–73.
16. Scully MF, Shublaq W, Oliver GD. Acquired hemophilia A presenting as a bleeding diathesis in a postpartum patient: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24:430–2.
17. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, et al. Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'hemophilie Acquisse) registry. *Haemophilia*. 2013;19:564–570.
18. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired haemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015;125:1091–1097.
19. Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired haemophilia A: results from the European Acquired hemophilia Registry (EACH2). *Blood*. 2012;120:47–55.
20. Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinol*. 2009;20:517–523.
21. Batty P, Moore GW, Platten S, et al. Diagnostic accuracy study of a factor VIII ELISA for detection of factor VIII antibodies in congenital and acquired haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2015;114:804–811.
22. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Graves M. British Committee for Standard in Haematology. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2012;157:47–58.
23. Zhang L, Whitis JG, Embry MB, Hollensead SC. A simplified algorithm for the laboratory detection of lupus anticoagulants: utilization of two automated integrated tests. *Am J Clin Pathol*. 2005;124:894–901.
24. Kruse-Jarres R, Kempton CHL, Baudo F, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92:695–705.

- 25.** Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Gottl U, et al. Diagnostic and prognostic value of factor binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost.* 2016;14:940–947.
- 26.** Tiede A, Werwitzke S, Scharf RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A. *Sem Thromb Hemost.* 2014;40:803–811.
- 27.** Hay CR, Brown S, Collins PW, et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctor Organisation. *Br J Haematol.* 2006;133(6):591–605.
- 28.** Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Research Notes.* 2010;3:161.
- 29.** Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European ACQUIRED Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012;12:39–46.
- 30.** Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia.* 2005;11(1):13–19.
- 31.** Au WY, Lam CC, Kwong YL. Successful treatment of acquired factor VIII inhibitor with cyclosporin. *Haemophilia.* 2004;10(1):98–100.
- 32.** Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, et al. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood.* 1995;86(2):797–804.
- 33.** Sper WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica.* 2007;92(1):66–71.

Doc. MUDr. Mária Hulíková, PhD.

Centrum hemostázy a trombózy,
HEMO MEDIKA, s. r. o.
Trieda SNP 1, 040 01 Košice
mhulikova@hemomedika.sk
