

PREDĹŽENÁ DIAGNOSTIKA ZÍSKANEJ HEMOFÍLIE A S KOMPLIKÁCIOU CHOLECYSTITÍDY V PRIEBEHU LIEČBY

Prolonged diagnostic of acquired hemophilia A complicated by cholecystitis during therapy

Katarína HIRKALOVÁ

Národná transfúzna služba SR, OC Prešov, primárka MUDr. J. Leško-Andraščíková, PhD.

Abstrakt

Získaná hemofília A (AHA) je autoimunitné ochorenie charakterizované prítomnosťou autoprotilátok proti vlastnému faktoru VIII. Na diagnózu AHA je potrebné myslieť vždy pri krvácaní s izolovaným predĺžením aktivovaného parciálneho tromboplastínového času. U pacientov s komorbiditami je táto choroba spojená s vysokým rizikom úmrtnosti na pridružené ochorenia, krvácanie alebo komplikácie liečby. Je dôležitá rýchla diagnostika, včasná liečba krvácania a eradikácia inhibítora. V kazuistike je uvedený prípad pacienta s operačným riešením cholecystitídy v priebehu liečby získanej hemofílie A (obr. 1, lit. 12). Text v PDF www.lekarskyobzor.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: získaná hemofília A, komplikácie liečby imunosupresívami, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas.

Lek Obz 2026, 75 (1): 39-42

Abstract

Acquired hemophilia A (AHA) is an autoimmune disorder characterized by the presence of autoantibodies against endogenous factor VIII. The diagnosis of AHA should always be considered in cases of bleeding with isolated prolongation of activated partial thromboplastin time. In patients with comorbidities, this disorder is associated with a high risk of mortality due to underlying disease, bleeding, or treatment-related complications. Prompt diagnosis, timely management of bleeding and eradication of the inhibitor are crucial for optimal patient outcomes. This case report presents a patient who underwent surgical management of cholecystitis as part of ongoing treatment for acquired hemophilia A (Fig. 1, Ref. 12). Text in PDF www.lekarskyobzor.sk.

KEY WORDS: acquired hemophilia A, complications of immunosuppressive therapy, prolongation of the activated partial thromboplastin time.

Lek Obz 2026, 75 (1): 39-42

Úvod

Získaná hemofília A (AHA) je autoimunitné ochorenie charakterizované tvorbou autoprotilátok nazývaných inhibítory, ktoré neutralizujú koagulačný faktor VIII (FVIII) (1). Postihuje mužov a ženy s predtým normálnou hemostázou (2). Výskyt AHA sa odhaduje na približne 1 – 1,78 prípadu na milión jedincov za rok (3). Incidencia má tendenciu stúpať s vekom, pričom má dva vekové vrcholy: prvý u žien v plodnom veku súvisí s tehotenstvom a druhý u starších dospelých (vek \geq 60 rokov) (1, 4). Celkovo 50 % prípadov AHA je idiopatických a 50 % je spojených so základným ochorením, ako sú autoimunitné ochorenie, malignita, infekcia, kožné ochorenie, popôrodné obdobie, ako vedľajší účinok niektorých liekov a iné (5, 6). Na diagnózu AHA je potrebné myslieť vždy pri krvácaní s izolovaným predĺžením aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT), u pacienta bez krvácavej anamnézy. Ďalšími diagnostickými krokmi je stanovenie koagulačnej aktivity FVIII a zmesné testy (na potvrdenie nekorigovateľnosti defektu FVIII normálnou plazmou aj po inkubácii),

čím dokážeme prítomnosť inhibítora. Kvantifikácia inhibítora sa vyšetruje pomocou Bethesda testu, alebo modifikovaného Nijmegen testu (1). Manažment AHA by sa mal zamerať na rýchlu kontrolu krvácania a eradikáciu inhibítora (2). AHA je charakterizovaná epizódami nadmerného krvácania, ktoré sa vyskytuje spontánne, po traume alebo chirurgickom výkone u jedincov bez predchádzajúcej anamnézy krvácania. Približne 10 % pacientov s AHA nemá žiadne krvácavé príznaky (4). Hemostatická liečba zvyčajne zahŕňa podávanie bypasových látok (bypasových aktivít), ako je rekombinantný aktivovaný faktor VII (rFVIIa) alebo koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu (aPCC). Na potlačenie produkcie autoprotilátok sa používa imunosupresívna liečba (IST) glukokortikoidmi, rituximabom alebo cyklofosamidom a pri refraktérnych formách aj inými imunomodulačnými liekmi. V posledných rokoch sa objavila nová „off-label“ terapeutická možnosť na kontrolu krvácania pri AHA – emicizumab (bišpecifická monoklonálna protilátka), ktorá napodobňuje účinok FVIII (7), ale nelieči ochorenie v zmysle odstránenia inhibítora.

Kazuistika

81-ročný muž bol vyšetrený na urologickej ambulancii (v roku 2020) pre krvavý moč. Pacient bol v sledovaní urológa pre karcinóm prostaty (pT1b N0M0) od roku 2014, po transuretrálnej resekcii prostaty (TUR-P), po ožarovaní a hormonálnej terapii, ktorá bola ukončená 2/2016. V čase vyšetrenia sa liečil na vysoký krvný tlak, diabetes mellitus 2. typu (DM) na perorálnych antidiabetikách a mal zvýšené hladiny cholesterolu. Vzhľadom na predchádzajúcu onkologickú anamnézu bol prijatý na urologické oddelenie. Vstupne boli zrealizované laboratórne vyšetrenia, vrátane koagulačných testov (aPTT: 38,50 s). Ultrasonografické vyšetrenie obličiek a močového mechúra bolo bez evidentných koagúl. Zaviedol sa preplachový permanentný močový katéter (PMK) a boli podávané hemostyptiká. Na 3. deň hospitalizácie zrealizovaná cystoskopia, bez nálezov tumorózných zmien v močovom mechúre. Bolo zaznamenané predĺženie APTT: 42,10 s a mierny pokles hemoglobínu (108 g/l...90 g/l), ešte bez nevyhnutnosti hemosubstitučnej liečby. Pacient mal pozitívny test na COVID-19. Bol asymptomatický, preložený na infektologické oddelenie. Pretrvávala však makroskopická hematúria s nevyhnutnosťou evakuácie koagúl, potrebou transfúznej liečby (5x ERD- erytrocyty resuspendované deleukotizované a 1x PČZ - plazma čerstvo zmrazená). Došlo k ďalšiemu predĺženiu aPTT (55,80 s). Pre hemotamponádu močového mechúra bol preložený späť na urologické oddelenie. Pri predoperačnom vyšetrení ešte neboli dostupné výsledky koagulačných testov (aPTT 67,90 s, APTT-ratio 2,84, Fbg (fibrinogén) 5,07 g/l). V celkovej anestézii na 21. deň hospitalizácie bola realizovaná transuretrálna evakuácia koagúl s následnou koaguláciou močového mechúra a prostaty - TUC. Napriek operačnej liečbe a nevyhnutnosti podávania transfúzných prípravkov pretrvávala hematúria s anemizáciou. 27. deň hospitalizácie bolo opakované TUC s evakuáciou koagúl a bezprostredne po výkone na oddelení rádiológie zrealizovaná selektívna embolizácia vetiev arteria iliaca interna bilaterálne (aPTT 67,60 s, APTT-ratio 2,65). Priebeh po výkone bol komplikovaný vznikom hematómu v pravej ingvine v mieste endovaskulárneho výkonu. Na angioCT verifikovaný leak z arteria femoralis communis vpravo. Po konzervatívnej liečbe bez progresie hematómu (cca 40 x 20 cm). Opakovane vyšetrený cievnym chirurgom - bez potreby operácie. Pacient po odbere krvi v mieste vpichu krvácal v kubitálnej jame. Pre silné krvácanie naložený opichový steh, hodnoty aPTT boli 79,30 s a APTT-ratio 3,11. Počas hospitalizácie na urologickom oddelení bolo podaných 14x ERD a 3x PČZ. Na 36. deň hospitalizácie konzultovaný hematológ (aPTT 95,40 s, APTT-ratio 3,74). Následne na 37. deň hospitalizácie pacient preložený na hematologické oddelenie. Potvrdená diagnóza AHA s nízkymi hodnotami FVIII a potvrdeným inhibítorom FVIII (K-F VIII < 0,4 %; INH.FVIII 51,00 BU/ml; aPTT 1+1 51,70 s; APTT1+1 R 2,01; Fbg 8,13 g/l; aPTT-s 79,70 s; aPTT-R 3,10). Po konzultácii s Národným hemofilickým centrom bol podaný rekombinantný koagu-

lačný faktor VIIa (rFVIIa). Po zvládnutí akútneho krvácania sme prešli na podanie koncentrátu aktivovaného protrombínového komplexu (aPCC) s postupným znižovaním dávky podľa klinického stavu pacienta a laboratórných výsledkov. Na eradikáciu inhibítora sme od určenia diagnózy podávali kombináciu prednizónu 1 mg/kg p.o. s cyklofosfamidom 2 mg/kg. Na 40. deň hospitalizácie už bol hodnotiteľný faktor VIII a inhibítor faktora VIII postupne klesal pri ďalších kontrolných odtetroch (K-F VIII 0,5 %; INH.FVIII 48,20 BU/ml; aPTT 1+1 34,20 s; aPTT1+1 R 1,33; aPTT-s 64,60 s; APTT-R 2,51). Pre zvýšené hodnoty krvného tlaku bola upravená anti-hypertenzívna liečba. Kultivačne v moči *Klebsiela pneumoniae* multirezistentná, vzhľadom na diagnózu DM a imunosupresívnu liečbu podávané antibiotiká podľa kultivácie. Počas pobytu na hematologickom oddelení pri liečbe AHA podané 2xERD v prvé dni hospitalizácie.

Stav pacienta sa na 60. deň hospitalizácie (24. deň liečby) komplikoval bolesťami brucha. Objektívne bola prítomná palpačná citlivosť v pravom hypogastriu. Realizované usg vyšetrenie abdomenu, kde sa ukázala subhepatálne voľná tekutina do cca 1,2 cm. V žlčníku prítomné suspektné mikrokonkrementy, steny žlčníka v usg obraze šírky cca 3 mm. Nasadené antibiotiká spolu so symptomatickou liečbou. Doplnené CT brucha, ktoré bolo bez znakov difúznej peritonitídy, zväčšená cholecysta s pericholecystitídou, bez ohraničených tekutinových kolekcíí. Chirurg odporučil konzervatívny postup. Stav pacienta sa však rýchlo zhoršoval, opakovane vracal, zápalové parametre stúpali CRP (C-reaktívny proteín) 158,63... 268,38 mg/l. Faktor VIII z predchádzajúceho dňa mal hodnotu ešte len 42,30 %, čo bolo pre operáciu rizikové. Pacient bol následne pre septický stav pri akútnej cholecystitíde s cirkumskriptnou peritonitídou preložený na chirurgickú JIS, kde bola indikovaná cholecystektómia z vitálnej indikácie. V rámci hematologickej prípravy na operáciu bolo telefonicky konzultované vyššie pracovisko. Vzhľadom na možnú tromboembolickú komplikáciu pri podávaní aPCC nebola odporúčaná jeho ďalšia substitúcia. Faktor VIII v deň operácie (62. deň hospitalizácie, 26. deň liečby) dosiahol hodnotu 100,90 %. Po nevyhnutnej predoperačnej príprave indikovaná a vykonaná cholecystektómia s Tygonovou drenážou. V operačnej správe opisovaný gangrenózny žlčník. Pokračovalo sa v ATB liečbe, pooperačne došlo postupne k zlepšeniu stavu, klesli zápalové parametre CRP 233.53...141.35...64.21 mg/l. Pokračovalo sa v imunosupresívnej liečbe (Endoxan, prednizón). Po stabilizácii stavu preložený na hematologické oddelenie, faktor VIII sa držal na stabilných hodnotách (aPTT 35,90 s, APTT-ratio 1,41, Fbg 5,33 g/l, HGB 100,00 g/l, F-VIII 68,70 %). Pre hnačky po potvrdení klostrídiovej infekcie preliečený podľa odporúčení. Postupne sa imunosupresívna liečba redukovala. Pacient na 75. deň hospitalizácie prepustený do ambulantnej starostlivosti. Na 9. deň od operácie sa stav komplikoval zvýšenými hodnotami hepatálnych testov a zápalových parametrov, preliečený antibiotikami. Pacient v tom čase s ďalšou hospitalizáciou nesúhlasil. Úplné vysadenie

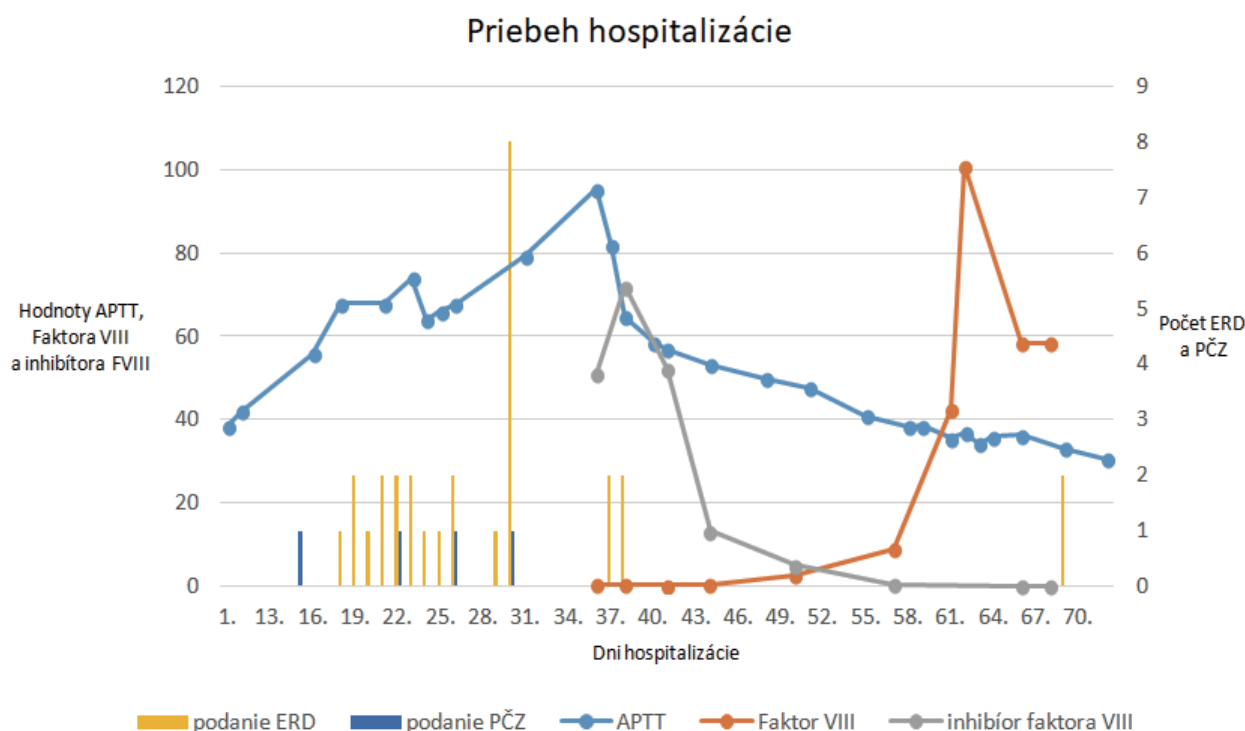
imunosupresie sa podarilo na 85. deň liečby (1/2021). Pri kontrole začiatkom 9/2022 sme zaznamenali laboratórny relaps ochorenia (K-F VIII 14,5 %, INH.FVIII 5,42 BU/ml, aPTT 1+1 35,00 s, aPTT1+1 R 1.36, aPTT-s 47,30 s, APTT-R 1,84). Pacient bol bez klinických prejavov krvácania. Nasadili sme liečbu prednizónom 1 mg/kg v kombinácii s cyklofosfamidom 2 mg/kg. Pri liečbe kortikoidmi zaznamenané komplikácie (vysoký krvný tlak, ako aj zvýšené hodnoty glykémie). Zmena antihypertenznej liečby a antidiabetík nám poskytla čas na rýchlu eradikáciu inhibítora. V priebehu liečby imunosupresíami došlo k vzostupu CRP na 117,78 mg/l. Liečba antibiotikami v kombinácii s antimykotikami priniesla požadovaný liečebný efekt. Pri kontrole 9/2023 mal pacient stabilné výsledky a bol v dobrom klinickom stave.

Diskusia

Získaná hemofília A (AHA) je spôsobená autoproti-látkami proti koagulačnému faktoru VIII (6). Pre AHA je charakteristické krvácanie, pričom najčastejšie sa vyskytuje subkutánne krvácanie (pozorované u 80 % pacientov), po ktorom nasleduje svalové, gastrointestinálne, urogenitálne a retroperitoneálne krvácanie (1). 10 % pacientov nemá príznaky krvácania, preto by sa mal pred invazívnymi výkonmi vždy vyšetriť aktivovaný parciálny trombotoplastínový čas (aPTT) (8). Pacient v kazuistike prvotne krvácal z močového mechúra, po ktorom nasledovalo subkutánne krvácanie, vznik veľkého hematómu po invazívnom výkone. U pacientov s AHA môžu aj menšie invazívne výkony viesť k výraznému krváca-

niu, preto je potrebná mimoriadna opatrnosť počas všetkých procedúr a chirurgických výkonov, a ak je to možné, mali by sa odložiť na dobu po eradikácii inhibítora (1). Pacient podstúpil niekoľko invazívnych výkonov, ktoré nepotvrdili predpokladanú diagnózu relapsu onkologického ochorenia. U pacienta bolo potrebné nasadenie opichového stežu po odbere krvi pri hypo-koagulačnom stave (predĺžené aPTT). Hematológ odporučil minimalizovať intervenčné výkony, ako aj kontraindikáciu intramuskulárneho podávania liekov. Správna liečba týchto závažných a niekedy život ohrozujúcich stavov si vyžaduje povedomie o ich existencii medzi všetkými lekármi. Je potrebná rýchla diagnostika a v čo najkratšom čase začatie liečby (9). Vďaka usmerneniam a konzultáciám s Národným hemofilickým centrom sa nám podarilo pacienta stabilizovať. Dosiahli sme zastavenie krvácania, ako aj postupnú eradikáciu inhibítora. Medzinárodné usmernenia navrhujú čo najrýchlejšie liečiť krvácanie v rámci prvolíniovej terapie pomocou liekov s bypasovou aktivitou, ako je koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu (aPCC), aktivovaný rekombinantný FVII, alebo rekombinantný prasací FVIII (5). Na eradikáciu autoproti látok sa používa imunosupresívna liečba (IST) kortikosteroidov, rituximabu alebo cyklofosfamidu (7). Súčasná medzinárodná usmernenia AHA navrhujú prídanie rituximabu alebo cyklofosfamidu k liečbe prvej línie u pacientov s titrom inhibítora > 20 BU (10). Ako nová off-label liečba na kontrolu krvácania sa používa Emicizumab, bišpecifická monoklonálna protilátka, ktorá napodobňuje účinok FVIII a je schválená pre vrodennú hemofíliu A s inhibítormi FVIII a bez nich

Obrázok 1. Dynamika výsledkov hodnôt aPTT a faktora VIII v závislosti od hodnôt inhibítora. V grafe je zaznamenané aj podanie transfúzných jednotiek (ERD – erytrocyty resuspendované de leukotizované, PČZ – plazma čerstvo zmrazená, APTT – aktivovaný parciálny trombotoplastínový čas, FVIII – faktor VIII). Významne znížená potreba transfúzných liekov po diagnostike a začatí liečby AHA.



(7). Liečba emicizumabom zlepšuje hemostázu, neodstráni však príčinu ochorenia a prítomnosť inhibítora. Kombináciou prednizónu a cyklofosfamidu sme videli požadovaný efekt – pokles inhibítora dostatočne rýchlo. Pri nástupe komplikácie cholecystitídy sme sa však dostali k otázke, ktorú si lekár dáva často. Riziko verus benefit? Napriek nedostatočnej hladine FVIII pacient potreboval operáciu. Titer inhibítora a reziduálna aktivita FVIII by nemali ovplyvniť klinické rozhodnutie, pretože hladina inhibítora a reziduálna aktivita FVIII u mnohých pacientov nekoreluje s fenotypom (11). Podľa doterajšieho priebehu sme predpokladali krvácajúci fenotyp, čím bola akákoľvek operácia život ohrozujúca. Nedostatočná hladina FVIII deň pred operáciou nám priniesla znepokojenie o zdravie pacienta. Výrazné bolesti a hlavne vzostup zápalových parametrov však svedčili o ohrození života v prípade, že pacient nebude operovaný. V deň operácie hladina FVIII bola 100,9 %. Chirurg na základe týchto skutočností pristúpil k operácii z vitálnej indikácie. Bol úspešne odstránený gangrenózny žlčník. Súčasné odporúčania pre liečbu AHA sa spoliehajú na IST, ktorá je účinná, ale môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky, ako sú infekcie (7). Pacient prekonal niekoľko infekcií (klostrídiová infekcia, infekcia močových ciest...), ktoré sa však podarilo zvládnuť. Úmrtnosť na AHA sa odhaduje na $\geq 20\%$ u pacientov starších ako 65 rokov (5). S AHA sa častejšie stretáva internista alebo lekár na pohotovosti, ktorý pacienta najčastejšie hodnotí ako prvý. Je pravdepodobné, že AHA je nedostatočne a nesprávne diagnostikovaná v reálnej klinickej praxi, čo naznačuje potrebu zvýšiť povedomie o tejto chorobe medzi lekármi z rôznych odborov (12). Pacient v kazuistike mal pravidelné kontroly, vďaka ktorým zvládol aj relaps ochorenia.

Záver

Získaná hemofília A je závažné život ohrozujúce ochorenie, ktoré je potrebné neodkladne liečiť. U nášho pacienta sa v priebehu imunosupresie pridružila aj komplikácia gangrenóznej cholecystitídy, ktorú sa vďaka adekvátnej liečbe získanej hemofílie A podarilo zvládnuť s úspešným koncom. Cieľom tohto článku je opakovane poukázať na dôležitosť základných koagulačných vyšetrení, pri ktorých je potrebné myslieť aj na diagnózu získanej hemofílie A.*

*Autorka prehlasuje, že štúdia bola realizovaná v súlade s etickými štandardmi príslušnej komisie zodpovednej za klinické štúdie a Helsinskou deklaráciou z roku 1975, revidovanou v roku 2000.

Konflikt záujmov: Autorka publikácie vyhlasuje, že nemá žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. TIEDE A, COLLINS P, KNOEHL P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Online. *Haematologica* 2020, 105 (7): 1791 – 1801. DOI: 10.3324/haematol.2019.230771.

2. SELLA C, BARDETTA M, VALERI F, et al. Surgery and Prophylaxis with Susoctocog-Alfa in Acquired Hemophilia: Case Series and Literature Review. Online. *Journal of Clinical Medicine* 2023, 12 (14): 4590. DOI: 10.3390/jcm12144590.
3. CEGLÉDI A, BÁTAI A, DOLGOS J, et al. Case Report: Effective management of adalimumab-induced acquired hemophilia A with the CyDRI protocol. Online. *Pathology & Oncology Research* 2024, 30: Article 1611720. DOI: 10.3389/pore.2024.1611720.
4. YU D, XUE F, LIU X, et al. Acquired hemophilia A: a single-center study of 165 patients. Online. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2024, 8 (1): čl. 102318. DOI: 10.1016/j.rpth.2024.102318.
5. ZANON E. Acquired Hemophilia A: An Update on the Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment [Internet]. *Diagnostics (Basel)* 2023, 13 (3): 420. DOI: 10.3390/diagnostics13030420.
6. HAIDER MZ, ANWER F. Acquired hemophilia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls publishing 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560494/>.
7. RADINSKY W, SIVAN L, LUBETSKY M, et al. Acquired Hemophilia – A Case Series and Review [Internet]. *Journal of Clinical Medicine* 2025, 14 (5): 1597. DOI: 10.33900/jcm14051597.
8. LEHOCZKI A, FEKETE M, MIKALA G, et al. Acquired hemophilia A as a disease of the elderly: A comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, and novel therapy. [online]. *Geroscience* 2025, 47 (1): 503 – 514. DOI: 10.1007/s11357-024-01317-7.
9. TIEDE A, SUSEN S, LISMAN T. Acquired bleeding disorders [online]. *Haemophilia* 2024, 30 (Suppl. 3): 29 – 39. DOI: 10.1111/hae.14995.
10. PISHKO AM, DOSHI BS. Acquired Hemophilia A: Current Guidance and Experience from Clinical Practice. *Journal of Blood Medicine* 2022, 13: 255 – 265. DOI: 10.2147/JBM.S284804.
11. EVANGELIDIS N, KOTSIOU N, EVANGELIDIS P, et al. Genetics and Epigenetics in Acquired Hemophilia A: From Bench to Bedside. *Current Issues in Molecular Biology* 2024, 46 (6): 5147 – 5160. Doi.org/10.3390/cimb46060309.
12. GRACA J. Acquired hemophilia. *Raredisease*, last update 2022. <https://rarediseases.org/rare-diseases/acquired-hemophilia/>.

Do redakcie došlo 30. 8. 2025.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Katarína Hirkalová
Národná transfúzna služba SR
Odberové centrum Prešov
Jána Hollého 14
080 01 Prešov
E-mail: katarina.hirkalova@ntssr.sk