

u mužů, zatímco ženy jsou zpravidla asymptomatické přenašečky onemocnění. Koagulační F VIII je syntetizován především endoteliálními buňkami jaterních sinusoid, oproti tomu je F IX tvořen přímo hepatocyty. Dle reziduální aktivity příslušného koagulačního faktoru se hemofilie dělí na lehkou (aktivita 5–40 %), středně těžkou (aktivita 1–5 %) a těžkou (aktivita ≤ 1 %). Mezi typické klinické projevy patří excesivní krvácení z pupečníku, krvácení po operačních zákrocích a nežídka i spontánní vznik hematomů ve svalech či krvácení do kloubů s dominantním postižením kloubů loketních, kolenních a hlezenních. Základem terapie je v současnosti cílená substituce deficitního koagulačního faktoru – a to buď preparátem plazmatickým (čili získaným koncentrací a purifikací z plazmy dárce) anebo preparátem rekombinantním syntetizovaným in vitro pomocí molekulárně-genetických manipulací. Plazmatické koncentráty F VIII a F IX jsou v klinickém použití od konce 70. let 20. století, kdy představovaly prakticky jedinou dostupnou a účinnou léčbu hemofilie; rekombinantní preparáty se začaly používat na přelomu tisíciletí (1). Zpřísnění kritérií pro výběr dárce krve a současně protivirové ošetření transfuzních přípravků a krevních derivátů byly do praxe uváděny postupně až od poloviny 80. let 20. století, a to v návaznosti na objevení viru hepatitidy B (1976), lidského viru imunitní nedostatečnosti (HIV – human immunodeficiency virus, 1983) a viru hepatitidy C (1989). V mezičase však již byly výše uvedenými viry iatrogeně infikovány desetitisíce hemofiliků celosvětově (přibližně 80–90 % všech exponovaných hemofiliků!), nežídka se jednalo o koinfekce v různých kombinacích a velmi často v chronické formě. Je dobře dokumentovaným faktem, že neléčená chronická virová hepatitida C způsobí během 15–30 let svého trvání cirhózu jater a v nezanedbatelném procentu i hepatocelulární karcinom; v případě koinfekce s HIV je progresse onemocnění rychlejší a celková prognóza výrazně horší. Léčba chronické virové hepatitidy C je dostupná od konce 80. let 20. století. Nejdříve byly zavedeny režimy založené na interferonu  $\alpha$ , později i v kombinaci s ribavirinem – k dosažení setrvalé virologické odpovědi však došlo pouze ve 1/3 případů a léčba byla zatížena četnými vedlejšími účinky. V posledních letech jsou k dispozici zcela nová léčiva, tzv. přímo působící antivirotika (directly acting antiviral – DAA), která poskytují pacientům velmi vysokou pravděpodobnost vyléčení, a to při minimálních vedlejších účincích (2). Rozvinutá fibrotická přestavba jaterního parenchymu však může i navzdory vyléčení chronické virové hepatitidy C představovat ireverzibilní strukturální změny, které mohou být příčinou metabolické či vaskulární dekompenzace jaterní cirhózy. Jediným možným řešením tohoto stavu zůstává nadále pouze transplantace jater. Transplantace jater navíc představuje i možnost vyléčení hemofilie – přesněji řečeno možnost změny fenotypu z krvácivého na fenotyp s fyziologickou hemostázou (genetická terapie hemofilie A není stále přes všechny pokroky k dispozici).

## Popis případu

Muž ve věku 46 let (narozen roku 1972) byl od raného dětství sledován pro těžkou formu hemofilie A. Opakovaná krvácení do loketních, kolenních a hlezenních kloubů byla již v dětství léčena podáváním plazmy, kryoglobulinu a později i plazmatického F VIII, tato léčba však nedokázala zabránit rozvoji pokročilé hemofilické artropatie ve zmíněných oblastech. V rámci snahy o zamezení dalšího kloubního poškození byla od roku 2012 zavedena tzv. terciární profylaxe rekombinantním faktorem VIII (Kogenate®) v dávce přibližně 17 j/kg hmotnosti 2x týdně. Navzdory této léčbě docházelo asi 1x měsíčně k dalšímu kloubnímu krvácení. U pacienta byla již v roce 1987 diagnostiko-

vána chronická virová hepatitida C (genotyp 1 b), navíc byly zjištěny celkové protilátky proti dřeňovému antigenu viru hepatitidy B (anti-HBc Ig) svědčící pro dříve prodělanou infekci. K léčbě chronické virové hepatitidy C kombinací interferonu  $\alpha$  a ribavirinu bylo přistoupeno až za dalších 11 let (v roce 1998). Zahájení protivirové léčby bylo oddáleno pro reálnou obavu především z psychických komplikací – bratr probanda, rovněž trpící těžkou formou hemofilie A, spáchal během léčby chronické virové hepatitidy C interferonem a suicidium. U probanda nevedla terapie interferonem  $\alpha$  v kombinaci s ribavirinem k dosažení setrvalé virologické odpovědi. Asi v roce 2013 – čili přibližně po 16 letech dokumentované chronické virové hepatitidy C – byla poprvé diagnostikována cirhóza jater. Na podzim roku 2016 byla proto indikována terapie přímo působícími antiviroty dasabuvirem a ombitasvirem s paritaprevirem potencovaným ritonavirem, díky níž bylo dosaženo vyléčení virové hepatitidy C. Cirhóza jater však vedla k dalším komplikacím – na jaře roku 2018 podstoupil pacient opakovanou ligaci jícnových varixů v návaznosti na hematemezu, navíc byla dokumentována splenomegalie (19,5 cm v podélné ose) a mírný deficit dalších koagulačních faktorů (F XI, F V, F VII, F X, antitrombin) – Tab. 1. V důsledku hypersplenismu byla přítomna trombocytopenie kolem  $60,0 \times 10^9/l$  s možným podílem imunitní destrukce trombocytů (pozitivita protilátek proti trombocytům v testu MAIPA (monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigen). Mikrocytóza a hypochromie erytrocytů byly projevem pravděpodobně chronických subklinických krevních ztrát do zažívacího traktu. Krevní skupina pacienta byla 0, Rh D negativní. Mezi další významné anamnestické faktory patřily arteriální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, stav po krvácení ze žaludečního vředu v roce 2016 (v důsledku užívání nesteroidních antiflogistik). V minulosti byl dokumentován exantém po aplikaci čerstvě zmražené plazmy. Dlouhodobá terapie – s výjimkou již výše uvedené substituční terapie rekombinantním F VIII – spočívala v kombinaci inhibitoru protonové pumpy, carvedilolu, antidepresiva paroxetinu, perorálního preparátu železa a linagliptinu. Pacient kouřil 20 cigaret měsíčně, alkohol nepil vůbec. Vzhledem k rozvinutým komplikacím cirhózy jater byla indikována ortotopická transplantace jater a pacient byl zařazen na čekací listinu. V rámci předoperační přípravy byla počátkem října roku 2018 provedena farmakokinetická studie s rekombinantním F VIII, kdy byla po bolusové aplikaci 6000 j rekombinantního F VIII dokumentována uspokojivá hodnota recovery 2,1 % při bazální aktivitě F VIII probanda 0,8 % (podrobněji v Tab. 2 a diskuzi). Vhodný dárcovský orgán (AB0 kompatibilní) byl získán dne 4. 1. 2019,

**Tab. 1.** Aktivita jednotlivých koagulačních faktorů v předtransplantačním období

koagulační faktor	aktivita	norma
F II	54 %	70–130 %
F V	49 %	60–140 %
F VII	49 %	60–130 %
F VIII	≤ 1 %	50–150 %
F IX	77 %	50–150 %
F X	47 %	70–130 %
F XI	42 %	65–135 %
F XII	90 %	60–140 %
F XIII	103 %	60–130 %
antitrombin	67 %	80–120 %
fibrinogen	2,1 g/l	1,8–4,2 g/l
von Willebrandův faktor (aktivita)	≥ 150 %	50–150 %