pacient byl urgentně přijat k operaci. Při přijetí do nemocnice měl pacient hypersthenický habitus (hmotnost 115,8 kg, výška 192,0 cm, body mass index BMI 31,4 kg/m^2), gynekomastii, redukci sekundárního ochlupení, břicho bez jednoznačných známek ascitu, bez hmatné hepatomegalie či splenomegalie, s ojedinělými petechiemi na bércích v terénu chronické žilní nedostatečnosti. V rámci přípravy k velkému operačnímu výkonu, kdy je doporučeno udržovat hladinu F VIII nad 80–100 % a F XI nad 45 %, bylo podáno 7 000 j rekombinantního faktoru VIII (Kovaltry®), 600 ml protivirově ošetřené plazmy (Octaplas®), 1 500 j antitrombinu a trombocytární koncentráty. V odstupu dalších 7 hod. dosahovala aktivita F VIII 176 %, koncentrace antitrombinu 65 %, počet trombocytů 52 × 109/l, koncentrace fibrinogenu 3,3 g/l, a postupně se zkracoval protrombinový čas PT-R 0,57 svědčící pro časný nástup funkce štěpu, nebyly přítomny známky excesivního krvácení. Perioperační vývoj laboratorních parametrů a podávanou substituční terapii souhrnně podává Tab. 3. Další postoperační průběh byl již z hematologického hlediska nekomplikovaný, substituční terapie rekombinantním F VIII probíhala v postupně se snižujících dávkách ještě do 7. 1. 2019, kdy mohla být při aktivitě F VIII 190 % a F XI 76,8 % definitivně bezpečně ukončena (při kontrole dne 8. 1. 2019 byla aktivita F VIII 150,3 % a dne 11. 1. pak 173,6 %). Substituce F XI již rovněž nebyla nutná – aktivita F XI se po transplantaci jater rychle normalizovala. Za hospitalizace byly celkem podány 3 trombocytární koncentráty, 2 erytrocytární koncentráty, 5 transfuzních jednotek (TU) protivirově ošetřené plazmy a jedna TU čerstvě zmražené plazmy (bez alergických projevů), 3 500 j antitrombinu a 30 000 j rekombinantního F VIII. Hospitalizace byla komplikována septickým stavem způsobeným *Staphylococcus epidermidis*, který se podařilo zvládnout antibiotickou léčbou. Pacient byl propuštěn do domácího ošetřování dne 25. 1. 2019 (20. den po transplantaci) s nastavenou imunosupresivní terapií kortikoidy, mykofenolátem-mofetilem, tacrolimem, s profylaktickou antiinfekční terapií co-trimoxazolem, valganciklovirem, lamivudinem a clotrimazolem a s další podpůrnou medikací na interní komorbidity, již bez nutnosti další substituce F VIII. Při kontrolním ambulantním vyšetření v odstupu 3 měsíců od transplantace měl pacient fyziologické parametry krevního obrazu, mírnou hyperbilirubinemii a normální aktivitu aminotransferáz, aktivita F VIII se pohybovala mezi 39–47,1 %, pacient byl v klinicky dobrém stavu bez krvácivých komplikací. V září roku 2019 byly fyziologické parametry krevního obrazu a koagulogramu, aktivita F VIII 45,2 %, F IX 107,0 %, F XI 102,2 %, F XII 132,7 %, inhibitor F VIII nebyl přítomen. Pacient nadále zůstává ve specializované hepatologické i hematologické dispenzární péči.

Diskuze

Navzdory dosaženým pokrokům v prevenci přenosu infekčních agens krevními deriváty i v oblasti samotné terapie těchto nákaz, představují onemocnění jater způsobená chronickými virovými hepatitidami B a C nadále hlavní příčinu morbidity i mortality pacientů s hemofilií. Např. statistické údaje ve Spojených státech amerických uvádí v letech 1979–1998 celkem 4 781 úmrtí pacientů s hemofilií A, přičemž v přímé souvislosti s nákazami HCV a HIV bylo 2 254 úmrtí (3). Jelikož k rozvoji cirhózy jater dochází zpravidla až za několik desetiletí od nákazy virem/viry chronických hepatitid, lze v globálním měřítku očekávat reálný pokles počtu těchto závažných a život ohrožujících komplikací teprve v nadcházejících letech (1).

První úspěšnou transplantaci jater u jedince s hemofilií A publikoval Lewis et al v roce 1985 (4). Jejich práce se opírala o experimentální důkazy, že v játrech a slezině je syntetizován tzv. „antihemofilický faktor", a o úspěšně prováděné ortotopické transplantace jater u psů počátkem 70. let 20. století (5–8). Teprve následně bylo prokázáno, že většina F VIII cirkulujícího v plazmě je secernována jaterními sinusoidálními endoteliálními buňkami a jen minoritně pochází z extrahepatálních zdrojů (monocytů, mezenchymálních stromálních buněk, endotelií kapilár sleziny, plic a ledvin) (8, 9). Secernovat F VIII dokáží i kmenové buňky krvetvorby, není však jasné, do jaké míry se reálně podílí na plazmatické koncentraci F VIII, ani zda by je bylo možno terapeuticky využít (10). Transplantace jater byla opakovaně a úspěšně použita i v léčbě jiných vrozených krvácivých stavů – např. u kongenitálního deficitu fibrinogenu, von Willebrandova faktoru, F IX či F XI (11–14). Samotná transplantace jater může sice vést ke změně fenotypu jedince (z fenotypu s krvácivými projevy na fenotyp s fyziologickou hemostázou), nicméně úspěch této náročné operace není

Tab. 2. *Farmakokinetika rekombinantního F VIII*

aktivita F VIII (po bolusové aplikaci 6 000 j, resp. 52 j/kg hmotnosti)	15 min po aplikaci	3 hod. po aplikaci	24 hod. po aplikaci
jednofázovou metodou	115 %	89 %	27 %
chromogenní metodou	115 %	98 %	25 %

Tab. 3. *Vývoj laboratorních parametrů a substituce F VIII v perioperačním období*

	5. 1. 2019 01:00 hod.	5. 1. 2019 01:30 hod.	5. 1. 2019 04:00 hod.	5. 1. 2019 10:00 hod.	5. 1. 2019 17:00 hod.	5. 1. 2019 23:00 hod.	6. 1. 2019 05:00 hod.	6. 1. 2019 11:00 hod.
aktivita F VIII (%)		175	139	137,5	176		168,9	
substituce rekombinantního faktoru VIII (j)	7 000		3 000	3 000	2 000	2 000	2 000	1 000
aktivita F XI (%)				48,9			68,3	
protivirově ošetřená plazma (Octaplas®) v ml	600							
aPTT-R		1,2	1,2	< 1,2				
PT-R			1,4		0,6		0,7	
počet trombocytů (× 109/l)			78 × 10^9/l	80 × 10^9/l	52 × 10^9/l		59 × 10^9/l	
antitrombin (%)				83	65		75	
fibrinogen g/l			2,6		3,3		3,5	
substituce antitrombinu (j)	1 500		2 000					