

nikdy předem zaručen. V literatuře je popsáno několik případů, kdy ani po jinak nekomplikované transplantaci jater nedošlo k setrvalému udržení hemostaticky fyziologických koncentrací F VIII. Pokles syntézy F VIII v endoteliálních sinusoidálních buňkách štěpu se přitom může projevit až v odstupu několika měsíců, a je proto důležité aktivitu F VIII opakovaně kontrolovat i v delším odstupu od operace. Jednou z možných příčin tohoto stavu je částečná migrace a kolonizace cév štěpu endoteliemi příjemce, které nejsou schopny adekvátní syntézy F VIII (mají hemofilický genotyp i fenotyp) (15). Obdobně byl popsán i případ nedostatečného vzestupu aktivity von Willebrandova faktoru po jaterní transplantaci a hemofilie B po transplantaci jater od jedince s nedagnostikovanou lehkou formou tohoto onemocnění (16). Hemostatickou aktivitu nově syntetizovaného F VIII po úspěšné transplantaci jater mohou též inhibovat protilátky se specificitou proti tomuto koagulačnímu proteinu (tzv. inhibitor). Tyto protilátky mohou být v séru pacienta přítomny již z předtransplantačního období, byly však popsány i případy jejich vzniku de novo až po transplantaci. Tito jedinci mají zpravidla fenotyp těžké hemofilie vyžadující alternativní bypassovou terapii buď pomocí rekombinantního faktoru VIIa (NovoSeven®) anebo pomocí přípravku FEIBA®. Kazuisticky byla dokonce popsána katastrofická mikroangiopatie při vysokém titru inhibitoru po transplantaci jater (16, 17).

Je zajímavé, že krvácivý fenotyp se může lišit i u jedinců se stejnou tíží deficitu příslušného koagulačního faktoru. Uplatňují se zde mimo jiné vlivy věku, tělesné hmotnosti, fyzické zátěže, celkového stavu muskuloskeletálního systému a adherence k terapii, ale i typ genetické mutace, krevní skupina pacienta a aktivita von Willebrandova faktoru (u krevní skupiny 0 je jeho aktivita až o 25 % snížena) a jiné. Tak lze vysvětlit, proč vykazuje poločas F VIII velké interindividuální rozdíly mezi 6–25 hod. (18–20). Proto je pro adekvátní léčbu akutního krvácení a pro přípravu k operačnímu zákroku důležité provést individuální farmakokinetickou studii s podávaným substitučním preparátem. Přímý vzestup aktivity příslušného koagulačního faktoru (nejčastěji se jedná o F VIII a F IX) charakterizuje parametr zvaný in vivo recovery, zkráceně pouze recovery. Recovery se počítá jako rozdíl aktivity faktoru po aplikaci a aktivity před aplikací dělený podanou dávkou v jednotkách na jeden kilogram tělesné hmotnosti. Uspokojivá hodnota recovery představuje 2,0 % a více po aplikaci 1 jednotky F VIII na kilogram hmotnosti, čehož bylo dosaženo i v prezentovaném případě (20–23). V perioperační péči je z hlediska prevence krvácivých komplikací významné dosahovat adekvátních vrcholových koncentrací po bolusové aplikaci příslušného koagulačního faktoru (pro velké operace je doporučena aktivita F VIII nad 80–100 %). Současně je třeba věnovat náležitou pozornost i tzv. údolním koncentracím v době těsně před další dávkou (tzv. trough level, zkráceně through), neboť příliš nízká údolní aktivita daného koagulačního faktoru rovněž znamená zvýšené riziko krvácení. Aplikace koagulačního faktoru může být řešena bolusově nebo kontinuální infuzí. Japonští autoři sestavili protokol perioperačního managementu substituční terapie F VIII s cílem aktivity F VIII nad 120 % od počátku operace až do reperfuze jaterního štěpu. V letech 1996–2014 provedli transplantaci jater celkem u 6 osob s hemofilií A a u 4 jedinců s hemofilií B (medián věku 32 let), z nichž všichni měli chronickou virovou hepatitidu C a 8 z nich i koinfekci s HIV. Ve 3 případech byla nutná časná chirurgická revize dutiny břišní pro krvácení – frekvence této komplikace odpovídala dle autorů výskytu

u populace bez hemofilie. Pětileté přežití v této kohortě dosahovalo 60 % (23). Obdobné zkušenosti získané na relativně malém počtu pacientů jsou referovány i z jiných zemí. V jedné americké studii z let 2003–2010 bylo evidováno 7 hemofiliků po transplantaci jater, všichni s chronickou virovou hepatitidou C (během 3letého sledování 4 zemřeli) (24). V retrospektivní národní španělské studii bylo popsáno celkem 11 transplantací jater u hemofiliků v letech 1995–2008 (10× se jednalo o hemofilii A – z toho byli 4 jedinci současně infikováni HBV a 3 HIV; 1× se jednalo o hemofilii B). V časném pooperačním období zemřel 1 pacient na akutní rejekci štěpu, akutní krvácivé komplikace se nevyskytly, dlouhodobé přežití nebylo popsáno (14). Zhruba ve stejném časovém období bylo v King's College v Londýně uskutečněno celkem 13 transplantací jater u hemofiliků A, 4 transplantace u hemofiliků B a 1 transplantace u kongenitálního deficitu F X (všichni jedinci měli chronickou virovou hepatitidu C – 4 již ve stadiu hepatocelulárního karcinomu, 5 z nich mělo koinfekci s HIV, medián věku byl 52 let). Spontánní adekvátní hemostázy bylo u všech dosaženo mezi 3.–8. pooperačním dnem. Tříleté přežití v této kohortě bylo 68 % (výrazně nižší přežití bylo zaznamenáno u osob s koinfekcí HCV/HIV) (25). Další britská retrospektivní studie autorů z Birminghamu popisuje celkem 35 transplantací jater u hemofiliků A v letech 1990–2014, z nichž 30 mělo cirhózu jater na podkladě chronické virové hepatitidy C (12 z nich mělo i hepatocelulární karcinom) a 5 bylo současně infikovaných HIV. Medián věku v této kohortě byl 51 let. Pětileté přežití bylo 54 % (16). V transplantačním centru v Bonnu bylo do roku 2015 provedeno celkem 10 transplantací jater (9× u hemofilie A, 1× u hemofilie B; 8 jedinců mělo koinfekci HCV/HIV) s 8letým přežitím dosahujícím 70 %. Hemostaticky uspokojivé aktivity původně deficitních koagulačních faktorů bylo dosaženo v mediánu za 72 hod (26). Korejšťi autoři popsali zajímavou kazuistiku pomocné a pouze parciální transplantace jater u 37letého muže s hemofilií A na rozhraní středně těžké a těžké formy a s následnou setrvalou zvýšenou aktivitou F VIII nad 20 % (27). V českém písemnictví byl referován případ úspěšné transplantace jater u hemofilika naposledy Charvátém v roce 2007 (28). Z výše uvedených prací vyplývá, že transplantace jater je u pacientů s vrozenou poruchou hemostázy možná a při důsledném vedení a monitoraci substituční terapie i relativně bezpečná, přesto je však ve střednědobém až dlouhodobém horizontu zatížena nezanedbatelnou mortalitou z jiných než hematologických příčin. Na mortalitě pacientů se mimo jiné může podílet i rekurence chronické hepatitidy ve štěpu (1). V popsaném případě proběhla transplantace jater při pečlivě monitorované aktivitě především F VIII zcela bez krvácivých komplikací s možností časného ukončení substituční léčby po přihojení štěpu zajišťujícího fyziologickou proteosyntetickou funkci.

## Závěr

Ortotopická transplantace jater představuje v současnosti jednu z možností fenotypického vyléčení hemofilie A, pokud je operace indikována pro jinou komorbiditu. Výkon je v horizontu několika let od operace zatížen nezanedbatelnou mortalitou z jiných než hematologických příčin, a proto představuje spíše ultimum refugium i navíc z hlediska řešení chronického jaterního onemocnění. S nadějami je sledován pokrok v oblasti genetických manipulací, díky němuž by snad bylo možno v budoucnu hemofilii zcela vyléčit.