

# Hemofilije u djece

---

**Horvat, Valentina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:609101>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Valentina Horvat**

**Hemofilije u djece**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Josipa Konje i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

# SADRŽAJ

<b>1. SAŽETAK</b>	
<b>2. SUMMARY</b>	
<b>3. UVOD</b> .....	1
<b>4. EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	1
<b>5. ETIOLOGIJA</b> .....	3
<b>6. PATOFIZIOLOGIJA</b> .....	4
<b>7. KLASIFIKACIJA</b> .....	8
<b>8. KLINIČKA SLIKA</b> .....	10
<b>9. KOMPLIKACIJE</b> .....	14
<b>10. DIJAGNOSTIKA</b> .....	15
10.1.    Laboratorijska dijagnostika.....	16
10.2.    Slikovne metode dijagnostike.....	17
10.3.    Testiranje inhibitora.....	19
10.4.    Otkrivanje nositelja hemofilije i prenatalna dijagnostika.....	19
<b>11. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA</b> .....	20
<b>12. LIJEČENJE</b> .....	22
12.1.    Liječenje akutnih krvarenja.....	23
12.1.1.    Nadomjesna terapija faktorima.....	23
12.1.2.    Dezmopresin.....	26
12.1.3.    Antifibrinolitički lijekovi.....	27
12.2.    Profilaksa.....	28
12.3.    Liječenje inhibitora.....	29
12.4.    Genska terapija.....	31
12.5.    Svježe smrznuta plazma.....	32
<b>13. PREVENCIJA I PROGNOZA</b> .....	32

<b>14. ZAHVALE.....</b>	<b>34</b>
<b>15. LITERATURA.....</b>	<b>35</b>
<b>16. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>45</b>

## 1. SAŽETAK

### Hemofilije u djece

**Valentina Horvat**

Hemofilija A i hemofilija B su nasljedni poremećaji koagulacije uzrokovani nedostatkom ili smanjenom aktivnošću faktora VIII, odnosno faktora IX, a očituju se sklonošću krvarenjima. Nasljeđuju se spolno, X-vezano recesivno i prvenstveno zahvaćaju dječake. Incidencija hemofilije A je 1 na 5,000 muške novorođenčadi, a hemofilije B 1 na 30,000 muške novorođenčadi. (Stonebraker, 2010; 2012) Na temelju razine aktivnosti faktora u krvi, hemofilija se klasificira kao teška (<0.01 IU/dL), umjerena (0.01-0.05 IU/dL) i blaga (0.06-0.40 IU/dL). (Kumar, 2013) Kod teškog oblika hemofilije karakteristična su spontana krvarenja i krvarenja u zglobove i meka tkiva, a kod blage i umjerene hemofilije krvarenja nakon kirurških zahvata i većih trauma. Hemofilija A i B se klinički jednako manifestiraju. Prva krvarenja se očituju već u novorođenačkoj dobi kao veliki kefalhematomi, produljeno krvarenje iz pupkovine ili nakon cirkumcizije. Kada dijete počne puzati, stajati i hodati, pojavljuju se modrice, krvarenja u zglobove i mišiće. Kao posljedica recidivirajućih i neliječenih hemartroza razvija se hemofilična artropatija i teški deformiteti. Laboratorijska dijagnoza hemofilije se postavlja na temelju produljenog APTV-a i razine aktivnosti faktora VIII ili IX u krvi. Najčešća i najteža komplikacija hemofilije je razvoj inhibitora, čije je liječenje otežano. Profilaktičko liječenje rekombinantnim koncentratom FVIII ili FIX je danas osnovni način liječenja djece s teškom i umjerenom hemofilijom.

**Ključne riječi:** hemofilija A, hemofilija B, djeca, hemartroza, inhibitori, profilaksa

## **2. SUMMARY**

### **Hemophilia in children**

#### **Valentina Horvat**

Hemophilia A and hemophilia B are hereditary, X-chromosomal, recessive bleeding disorders caused by deficiency or absence of coagulation factors VIII or IX. The incidence of HA is estimated to be 1 in 5,000 males, whereas that of HB is 1 in 30,000 males. (Stonebraker, 2010; 2012) The disorders are classified into three categories according to the coagulation factor activity present in blood: severe (<0.01 IU/dL), moderate (0.01-0.05 IU/dL), and mild (0.06-0.40 IU/dL). (Kumar, 2013) Children with severe hemophilia typically develop spontaneous and recurrent bleeds, most commonly into joints (hemarthrosis) and muscles, whereas those with mild-moderate hemophilia tend to experience bleeding related to trauma or surgery. Clinical manifestations of HA and HB are identical. The first bleeding occur already in the neonatal period as a massive cephalhematoma, prolonged bleeding from the umbilical cord or after circumcision. When a child begins to crawl, stand and walk, bleeding most commonly affects weight-bearing joints and muscles. As a result of recurrent and untreated hemarthroses develops hemophilic arthropathy and severe deformities. The diagnosis is suspected in a patients with an elevated APTT and normal PT and platelet count. It is confirmed by specific factor assays. The most common and the most serious complication is the development of inhibitors whose treatment is difficult. Prophylactic treatment with recombinant FVIII or FIX is now the standard of care for children with severe and moderate hemophilia.

**Key words:** hemophilia A, hemophilia B, children, hemarthrosis, inhibitors, prophylaxis

### **3. UVOD**

Hemofilija je nasljedni poremećaj koagulacije koji nastaje zbog prirođenog nedostatka ili smanjene aktivnosti faktora zgrušavanja krvi, a može biti i rezultat spontane mutacije. To rezultira nedovoljnim stvaranjem trombina u unutarnjem putu zgrušavanja krvi i javlja se tendencija produljenom krvarenju, bilo spontanom (zglobovi, mišići) bilo nakon kirurškog zahvata ili traume. Nasljeđuje se spolno, X-vezano, recesivno te se prvenstveno javlja u dječaka. Prema vrsti faktora zgrušavanja koji nedostaje, hemofilija se dijeli na hemofiliju A i na hemofiliju B.

Najčešća je hemofilija A ili klasična hemofilija, u kojoj nedostaje ili je smanjena aktivnost faktora VIII (FVIII). Druga po učestalosti je hemofilija B, koju karakterizira nedostatak ili smanjena aktivnost faktora IX (FIX). Ostali tipovi hemofilije su veoma rijetki. Hemofilija B se još naziva i Christmasova bolest prema prezimenu prvog bolesnika u kojeg je dijagnosticirana, Stephenu Christmasu. Hemofilija je poznata i kao „kraljevska bolest“. Javila se u 19. stoljeću u obitelji engleske kraljice Viktorije koja je bila prvi spontani prenosilac gena za hemofiliju B, a zatim je prenijeta u španjolsku, njemačku i rusku carsku obitelj.

### **4. EPIDEMIOLOGIJA**

Hemofilija A (HA) je najčešća X-vezana nasljedna recesivna bolest. Prema učestalosti je druga nasljedna bolest koagulacije nakon von Willebrandove bolesti. Incidencija HA je 1 na 5,000 muške novorođenčadi. (Stonebraker, 2010) Dok prevalencija varira između zemalja, s rasponom od 5.4 do 14.5 slučajeva na 100,000 muških osoba. (<http://emedicine.medscape.com/article/779322-overview#a0156>)



Hemofilija B (HB) je rjeđa od HA. Incidencija HB je 1 na 30,000 muške novorođenčadi (Stonebraker, 2012), a prevalencija je 5.3 na 100,000 muških osoba. (<http://emedicine.medscape.com/article/779434-overview#a0156>)

80-85% slučajeva hemofilije otpada na hemofiliju A, 14% na hemofiliju B, a ostatak su ostali poremećaji koagulacije. (Premužić-Lampič, 2000) HA i HB su rasprostranjene po cijelom svijetu i javljaju se u svih rasa i etničkih skupina.

Hemofilija se prvenstveno javlja u dječaka, a djevojčice su obično asimptomatske prenositeljice. Međutim, i ženske prenositeljice hemofilije se mogu prezentirati blagim oblikom hemofilije. U studiji od 55 pacijenata s blagim oblikom hemofilije (razina faktora 5-50%), njih petero su bile djevojčice. (Venkateswaran, 1998) Djevojčice mogu oboljeti od hemofilije ako su homozigoti za gen hemofilije (kada otac boluje od hemofilije, a majka je prenositeljica, ako se pojave dvije neovisne mutacije ili kombinacija nasljeđa i nove mutacije), zatim ako boluju od Turnerova sindroma ili u slučajevima ekstremne lionizacije zdravih X kromosoma (inaktivacija normalnog alela FVIII u jednom od X kromosoma). (Premužić-Lampič, 2000)

Leyden fenotip HB očituje se kao teški oblik HB ( $FIX < 0.01$  IU/dL) u ranom djetinjstvu. Međutim, povišena produkcija androgena u pubertetu rezultira povišenom aktivacijom promotora FIX i povišenom produkcijom FIX koji s vremenom dosegne vrijednost od 0.50 IU/dL, čime se nakon puberteta ispravlja fenotip hemofilije. (Picketts, 1994)

## 5. ETIOLOGIJA

Hemofilija A i B su uzrokovane nasljednim ili stečenim genetskim mutacijama, ili stečenim protutijelima na FVIII, odnosno FIX. Geni koji kodiraju sintezu tih faktora nalaze se na X kromosomu. Genetske abnormalnosti koje dovode do nastanka hemofilije mogu biti: mutacije u jednoj aminokiselini, točkaste mutacije, inverzije gena, delecije gena, insercija drugih gena. (Premužić-Lampič, 2000)

Gen za FVIII je smješten na dugom kraku kromosoma X na poziciji Xq28. (Gitschier, 1984) Jedan je od najvećih gena, dužine 186 kb i sadrži 28 egzona. Kodira veliki protein od 2,351 aminokiseline, raspoređene u 6 domena: 3 A domene (A-1, A-2 i A-3), povezujuće B domene i 2 C terminalne domene (C-1 i C-2). (Carcao, 2012; Graw, 2005) FVIII cirkulira u krvi povezan s von Willebrandovim faktorom (vWF). Aktivacija FVIII pomoću trombina uključuje otpuštanje FVIII sa vWF i izrezivanje B domene. (Graw, 2005) HA uzrokovana je nizom mutacija na genu za FVIII koje dovode do snižene razine plazmatskog FVIII. Najčešća mutacija u HA je inverzija introna 22 koja pogađa gotovo 45% pacijenta s teškim oblikom HA. (Antonarakis, 1995) Ta mutacija nastaje isključivo u muškoj zametnoj stanici. (Labar, 2007) U većine bolesnika s blagim ili umjerenim oblikom hemofilije A nalaze se točkaste mutacije (85% tipa „mis-sense“ i 15% tipa „non-sense“) i delecije. U 5% bolesnika s teškim oblikom hemofilije A opisana je i inverzija introna 1. (Labar, 2007; Vrhovac, 2008)

Gen za FIX nalazi se na dugom kraku kromosoma X na poziciji Xq27. (Yoshitake, 1985) Manji je, dužine 34 kb i sadrži 8 egzona. (Lillicrap, 1998) Gen za FIX kodira

protein od 416 aminokiselina. FIX je ovisan o vitaminu K i mora proći posttranslacijsku, vitamin K ovisnu,  $\gamma$ -glutamilkarboksilaciju da postane aktivan. U HB se mutacije inverzije ne viđaju, a većina pacijenata (oko 70%) ima „mis-sense“ mutacije. (Lillicrap, 1998)

Hemofilija B Leyden je rijetka varijanta HB koja nastaje sekundarno kao točkasta mutacija u području promotora gena za FIX. (Picketts, 1994)

Hemofilija A i B nasljeđuju se spolno X-vezano recesivno. Budući da se patološki gen za hemofiliju nalazi na X kromosomu, bolest se prenosi preko X kromosoma. Žene su prenositeljice bolesti, a oboljevaju muška djeca. Kromosomska formula bolesnika s hemofilijom je  $X^hY$ , a žene prenositeljice  $X^hX$ . Svi sinovi hemofiličara će biti zdravi, a sve kćeri će biti prenositeljice defektnog gena za FVIII ili FIX, jer od oca nasljeđe patološki  $X^h$ . Sinovi prenositeljica imaju 50% šanse da budu zdravi i 50% šanse da budu hemofiličari, a kćeri prenositeljica imaju 50% šanse da budu zdrave i 50% šanse da budu prenositeljice hemofilije. (Premužić-Lampič, 2000)

Hemofilija je u 2/3 bolesnika nasljedna, a u 1/3 bolesnika je sporadična i odraz je novih spontanih mutacija. (Vrhovac, 2008)

## **6. PATOFIZIOLOGIJA**

Nedostatak ili smanjena aktivnost FVIII i FIX uzrokuje poremećaj unutarnjeg puta zgrušavanja krvi i rezultira spontanim krvarenjem i/ili prekomjernim krvarenjem kao odgovor na traumu. Najčešće su zahvaćeni zglobovi, mišići, središnji živčani sustav, ali i gastrointestinalni, genitourinarni, kardiovaskularni sustav i pluća.

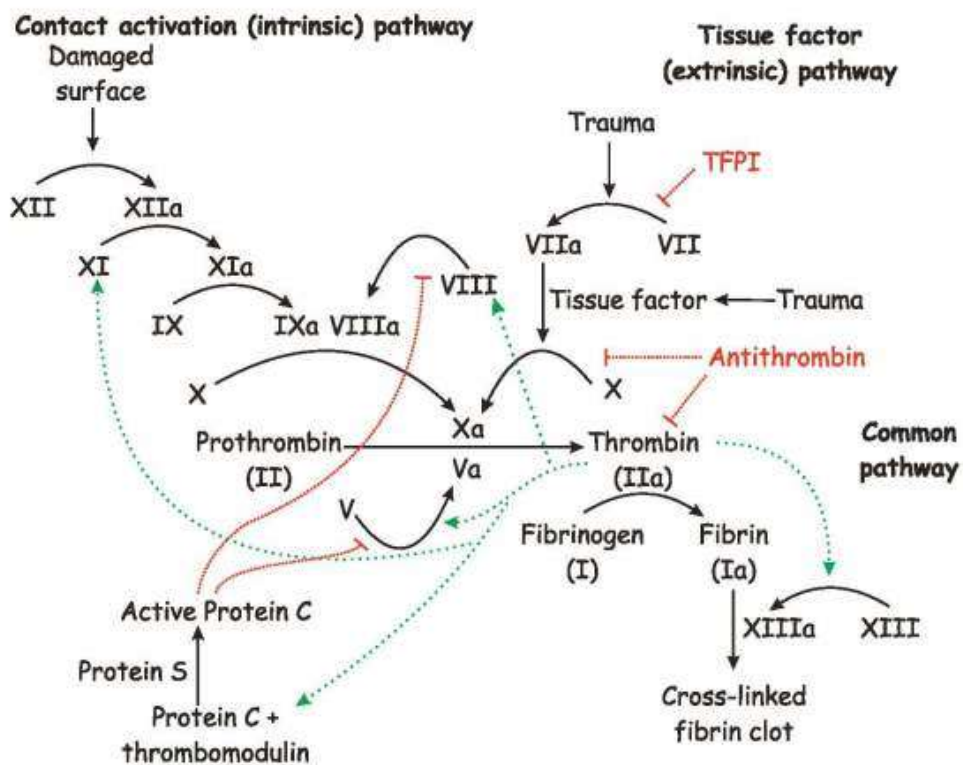
FVIII i FIX cirkuliraju u krvi kao inaktivni prekursori koji se aktiviraju u trenutku ozljede krvne žile. FVIII je kofaktor, dok je FIX zimogen serinske proteaze za čiju je aktivaciju potreban FVIII kao kofaktor. Aktivirani FVIIIa i FIXa tvore kompleks tenaza koji aktivira FX. Prema tome, osnovna biokemijska abnormalnost u pacijenata s hemofilijom je nemogućnost aktivacije FX, a time i stvaranja trombina i fibrina za stabilizaciju krvnog ugruška. (Kumar, 2013)

Sustav hemostaze održava krv tekućom u fiziološkim uvjetima, a pri ozljedi krvožilja reagira eksplozivnom reakcijom kako bi se zaustavilo krvarenje na mjestu oštećenja endotela. Hemostaza se dijeli na primarnu i sekundarnu. Primarna hemostaza je trenutno zatvaranje oštećenja krvne žile vazokonstrikcijom i adhezijom i agregacijom trombocita. Sekundarna hemostaza znači stvaranje fibrinskog ugruška koji pomaže održati hemostatski ugrušak sve do potpunog cijeljenja.

Glavna uloga sustava koagulacije je stvaranje fibrina i čvrstog ugruška, a u tome sudjeluje niz faktora koagulacije. Faktori zgrušavanja su proteinaze koje se u inaktivnom obliku nalaze u plazmi, u trombocitima i u tkivu. Takav raspored omogućuje brzo zgrušavanje na mjestu oštećenja. Za odvijanje procesa zgrušavanja svaki od faktora mora biti aktivan.

Proizvodnja FVIII se odvija u jetri i u retikuloendotelnom sustavu. U plazmi FVIII cirkulira u nekovalentnom kompleksu s vWF, koji igra značajnu ulogu u funkciji, proizvodnji, stabilizaciji, konformaciji i imunogenosti FVIII. (Federici, 2003) Faktor IX se proizvodi u jetri i za njegovu je proizvodnju potreban vitamin K.

Sustav koagulacije se dijeli na dva puta: vanjski i unutarnji. (Slika 1) Oni se razlikuju po vremenu nastanka nakon oštećenja krvne žile, po mjestu nastanka, faktorima koji u njima sudjeluju i u samom trajanju. Vanjski put počinje već 15 sekundi nakon ozljede krvne žile, a unutarnji tek za 1 do 3 minute.



**Slika 1** Unutarnji i vanjski put zgrušavanja krvi, preuzeto s <http://ittakes30.wordpress.com/2010/10/21/to-clip-or-not-the-trigger-for-coagulation/>

Vanjski put koagulacije je glavni put aktivacije zgrušavanja. Ključna sastavnica tog puta aktivacije je tkivni faktor (TF) koji ima jaki afinitet za faktor VII (FVII). TF se ne nalazi u krvi nego je smješten u adventiciji krvne žile. U slučaju ozljede krvne žile, TF dolazi u krv. U prisutnosti kalcija, FVII tvori kompleks s TF i stvara se FVIIa/TF koji aktivira FX. Male količine FVIIa koje cirkuliraju, aktiviraju FX i FIX koji povratno olakšavaju daljnju aktivaciju FVII vezanog za TF.

Usporedan s vanjskim putem koagulacije je unutarnji put, koji započinje s četiri kontaktna faktora koagulacije (FXII, FXI, prekalikrein i kininogeni visoke molekularne težine) na stranoj površini. Kompleks interakcija ta četiri proteina s površinom se naziva reakcija kontaktne aktivacije. Ta reakcija završava aktivacijom FXIa. Zatim FXIa aktivira FIXa, koji katalizira konverziju FX u FXa u prisutnosti FVIII i fosfolipida. FVIII je kofaktor koji maksimalnu aktivnost FX povećava za oko 200 000 puta, odnosno ubrzava konverziju FX u FXa uz FIXa.

Oba puta zgrušavanja spajaju se na razini FXa koji uz Fva konvertira FII (protrombin) u FIIa (trombin). Trombin je glavna komponenta u procesu stvaranja hemostatskog ugruška. Trombin katalizira pretvorbu fibrinogena u netopljivi fibrin i FXIII u FXIIIa. Fibrin uz FXIIIa tvori stabilan fibrinski ugrušak. (Labar, 2007)

## 7. KLASIFIKACIJA

Hemofilija se klasificira na temelju razine plazmatske aktivnosti faktora, ali i na temelju simptoma krvarenja. Karakteristična klinička slika krvarenja različita stupnja ovisi o genetskom defektu i funkcionalnoj razini cirkulirajućeg FVIII ili FIX. Postoji gruba korelacija između težine kliničke slike i aktivnosti FVIII ili FIX.

Hemofilija se na temelju aktivnosti faktora klasificira kao blaga, umjerena i teška. (Tablica 1) Djeca s teškom hemofilijom obično imaju manje od 1% ( $< 0.01$  IU/dL) aktivnosti faktora. Za njih su karakteristična spontana i rekurentna krvarenja u zglobove i meka tkiva. Djeca s umjerenim oblikom hemofilije imaju od 1% do 5% (0.01-0.05 IU/dL) aktivnosti faktora i krvare uz minimalnu traumu. Dok djeca s blagom hemofilijom imaju od 6% do 40% (0.06-0.40 IU/dL) aktivnosti faktora i krvare tek nakon značajne traume ili operacije. (Kumar, 2013)

Prema Trumanu, hemofilija se klasificira kao: teška ( $<1\%$  aktivnosti faktora) s prosječno 20 do 100 infuzija faktora godišnje; umjerena (1-5% aktivnosti faktora) s prosječno 40 infuzija faktora godišnje; blaga (5-20% aktivnosti faktora) s svega nekoliko infuzija faktora godišnje; i subklinička (20-50% aktivnosti faktora) bez potrebe za liječenjem. U subkliničkoj hemofiliji APTV može biti normalno, a krvarenje se javlja tek nakon velikih trauma. (Truman, 1996)

Teški oblik hemofilije A se prezentira u djece mlađe od godinu dana i čini 43-70% slučajeva HA. Umjereni oblik HA se prezentira u djece starosti 1-2 godine i čini 15-26% slučajeva HA, a blagi oblik HA u djece starije od 2 godine i iznosi 15-31% slučajeva HA. (<http://emedicine.medscape.com/article/779322-overview#a0101>)

Klinički simptom krvarenja kao kriterij za klasifikaciju hemofilije se koristi jer se neki bolesnici s aktivnošću faktora < 1% prezentiraju kliničkom slikom blage ili umjerene hemofilije, odnosno ne krvare spontano ili krvare minimalno, dok oni sa aktivnošću faktora 1-5% imaju simptome klinički teške bolesti.

**Tablica 1** Klinički kriteriji podjele hemofilije A i B (Vrhovac, 2008)

Klasifikacija	Razina FVIII ili FIX (% od normalnog faktora)	Uzrok krvarenja	Učestalost	
			Hemofilija A	Hemofilija B
Teška	< 1% (< 0.01 IU/dL)	Spontana krvarenja od ranog djetinjstva Hemartroza	70%	50%
Umjerena	1-5% (0.01-0.05 IU/dL)	Krvarenje nakon blage do umjerene traume ili operacije Povremeno spontano krvarenje	15%	30%
Blaga	6-40% (0.06-0.40 IU/dL)	Krvarenje nakon teške traume ili operacije	15%	20%



## 8. KLINIČKA SLIKA

Kliničke manifestacije HA i HB su identične, iako postoje neke sugestije da je kod iste razine aktivnosti faktora HB blaža od HA. (Mannucci, 2013) Glavna klinička značajka hemofilije je sklonost krvarenjima, ali mjesta i obrazac krvarenja se značajno razlikuju ovisno o težini bolesti i dobi pacijenta. (Carcao, 2012; Kulkarni, 2011)

FVIII ne prolazi kroz placentu te se prva krvarenja očituju već u novorođenačkoj dobi. Novorođenčad se može prezentirati velikim hematomima zbog porodne traume i produljenim krvarenjem nakon presjecanja pupkovine, uzimanja uzoraka krvi, nakon cijepljenja ili injekcija. (Mardešić, 2003)

U velikoj prospektivnoj studiji od 580 novorođenčadi s hemofilijom, njih 53% je imalo epizodu krvarenja u dobi od mjesec dana. Krvarenje nakon cirkumcizije čini gotovo polovinu (47.9%) krvarenja u prvom mjesecu života, zatim slijede krvarenja u području glave (19.4%) i krvarenja nakon uzimanja uzorka krvi za analizu iz pete novorođenčeta (10.4%). (Kulkarni, 2009)

Intrakranijalno krvarenje (ICH) je najozbiljnija komplikacija hemofilije u postnatalnom razdoblju i može dovesti do teškog morbiditeta i smrti. Nedavne studije su pokazale da se stopa (ICH) u novorođenčadi s hemofilijom ( bilo koje težine ) kreće od 1 do 4%, što je znatno više nego u novorođenčadi koja nemaju poremećaj krvarenja. (Kulkarni, 1999; 2009; Richards, 2012)

ICH ostaje ozbiljna komplikacija hemofilije u svim dobnim skupinama. U jednoj studiji s više od 10,000 djece s hemofilijom starijih od 2 godine, njih 2% je doživjelo

ICH sa stopom smrtnosti od 20%. (Witmer, 2011) Visok titar inhibitora i teži oblik hemofilije su utvrđeni neovisni prediktori ICH.

Optimalni način poroda za ženu za koju se zna da je prenositeljica hemofilije je predmet brojnih rasprava. (James, 2010; Ljung, 2010) Međutim, jasno je da porod carskim rezom ne eliminira u potpunosti rizik od ICH i posljedično tome, u većini centara preporučeni način porođaja ostaje atraumatski, neasistirani vaginalni porod. Asistirani vaginalni porođaj s instrumentima je povezan s povećanim rizikom od kranijalnih krvarenja i općenito je prihvaćeno da se instrumente (forceps, vakuum ekstraktor ili elektrode na fetalnom skalpu) treba izbjegavati u novorođenčadi čije majke su prenositeljice hemofilije. (Richards, 2012)

U novorođenčadi za koju postoji klinička sumnja na ICH, koncentrat faktora treba primijeniti odmah i to prije same dijagnostičke potvrde ICH. (Chalmers, 2011) Ako se ne zna podtip hemofilije (HA ili HB), prikladno je primijeniti SSP (10-15mL/kg) dok se čeka laboratorijska potvrda. (Carcao, 2012) Također je preporučeno izbjegavati intramuskularnu primjenu vitamina K dok se ne isključi dijagnoza hemofilije. Oralni vitamin K se može primijeniti u međuvremenu ili nakon što se potvrdi dijagnoza hemofilije. (Chalmers, 2011)

Krvarenje iz sluznica usne šupljine postaje češće kako dojenče s hemofilijom raste. (Kulkarni, 2009) Nicanje zubi u djece može uzrokovati bolne podljeve krvi u gingive. Krvarenja u zglobove (hemartroza), u mišiće i krvarenja iz gastrointestinalnog i urinarnog trakta postaju očita u dobi od 6 do 12 mjeseci. Kada dijete počne puzati, stajati i hodati, javljaju se modrice i oteknuća zglobova nakon manjih udaraca ili padova. U veće djece krvarenja se javljaju zbog nesmotrenih

pokreta i udaraca u igri te ugriza usne, ispadanja ili vađenja zuba i slično. (Mardešić, 2003)

Hemartroza (Slika 2) je klinički znak teškog oblika hemofilije i najčešći je tip krvarenja u djece s hemofilijom. Iako su svi sinovijalni zglobovi u potencijalnoj opasnosti, najčešće su zahvaćeni koljena, laktovi i gležnjevi. Raspon dobi u kojem dijete doživi prvu epizodu krvarenja u zglob strahovito varira. U nizozemskoj studiji, srednja dob prvog krvarenja u zglob je 1.8 godina, a raspon dobi je od 0.2 do 5.8 godina. (van Dijk, 2005) Varijacije u dobi u kojoj djeca s teškim oblikom hemofilije dožive svoju prvu epizodu krvarenja u zglob odražava značajnu heterogenost koja postoji u fenotipu krvarenja u pacijenata s teškim oblikom hemofilije. Moguća objašnjenja predložena za takvu heterogenost su: razlike u razini fizičke aktivnosti, u strukturnoj cjelovitosti zgloba i prisutnost protrombotskih stanja, posebice mutacije faktora V Leiden. (Carcao, 2012; Franchini, 2009; van Dijk, 2004)



**Slika 2** Akutna hemartroza desnog koljena s ekhimoza, preuzeto s <https://online.epocrates.com/u/2911468/Hemophilia/Summary/Highlights>

Krvarenja u zglobove mogu nastati spontano ili nakon minimalnih trauma. Simptomi krvarenja u zglobu su: bol (zbog distenzije zglobne čahure), oteklina zgloba, toplina i ograničena pokretljivost. Krvarenje u zglob rezultira sinovijalnom hipertrofijom i upalom (sinovitis). Zglob koji podliježe učestalim krvarenjima se naziva ciljani ili „target“ zglob. Ciljni zglob je onaj zglob koji razvije 3 ili više krvarenja u razdoblju od 3 do 6 mjeseci. (Carcao, 2012) Iz ciljnog zglob se može u konačnici razviti hemofilična artropatija, karakterizirana gubitkom zglobnog prostora, subhondralnim cističnim promjenama, osteoporozom i atrofijom okolnih mišića. (Carcao, 2012; Valentino, 2010) U završnoj fazi hemofilične artropatije, zglob je deformiran i disfunkcionalan, što značajno narušava pacijentovu kvalitetu života.

Drugi najčešći tip krvarenja u djece s hemofilijom su hematomi mišića koji čine 10 do 25% od svih vrsta krvarenja. (Sorensen, 2012) Najčešće su zahvaćeni mišići fleksori ruku i m.gastrocnemius na nogama. Veliki hematomi mogu vršiti pritisak na velike krvne žile i živce i uzrokovati kliničke simptome pritiska. Krvarenje u mišić iliopsoas, veliki mišić u zdjelici, je opasno zbog značajnog gubitka volumena krvi u ovaj mišić i pritiska na femoralni živac. Neadekvatno ili odgođeno liječenje hematoma mišića može rezultirati kompartment sindromom, atrofijom tetiva, progresivnom osificirajućom fibrodisplazijom i rijetko hemofiličnim pseudotumorima. Pseudotumori su rezultat recidivirajućih krvarenja u povećani, inkapsulirani hematomi i zbog pritiska mogu dovesti do nekroze i destrukcije susjednih struktura. (Kumar, 2011)

Rjeđa krvarenja u djece s hemofilijom su krvarenja iz gastrointestinalnog (GI) sustava, urogenitalnog sustava, epistaksa, hemoptiza i krvarenje tijekom rutinskih dentalnih zahvata. Hematurija je češća od GI krvarenja. (Labar, 2007) Osobito su

opasna krvarenja u jezik i meke česti vrata jer nastali hematomi mogu opstruirati dišne putove i dovesti do ugušenja. (Premužić-Lampič, 2000)

## 9. KOMPLIKACIJE

Najčešća i trenutno najozbiljnija komplikacija u djece s hemofilijom je pojava inhibitora čije je liječenje izrazito otežano. Inhibitori su antitijela, uglavnom IgG klase, koja neutraliziraju FVIII ili FIX i time nadomjesna terapija faktorima postaje neučinkovita. Razvijaju u više od 30% djece s HA i u oko 2% do 5% djece s HB. (Santagostino, 2009) Odnosno, incidencija inhibitora u teške HA je 20-30%, u blage do umjerene HA 5-10%, a u HB 3-5%. (Robertson, 2013) Inhibitori se najčešće razvijaju unutar prvih 20 dana liječenja koncentratima faktorima, rijetko nakon 50 dana. Klinički se sumnja na razvoj inhibitora kada u djeteta nema adekvatnog kliničkog odgovora na uobičajenu dozu faktora VIII ili IX. Inhibitori su povezani s značajnim morbiditetom. Rizični faktori za razvoj inhibitora su genetski i stečeni. (Carcao, 2012) Genetski faktori su: inhibitori u obiteljskoj anamnezi, rasa, mutacije (inverzija introna 8, velike delecije, non-sense mutacije) i polimorfizmi u imunološki regulatornim genima (interleukin-10, faktor tumorske nekroze- $\alpha$ , citotoksični T-limfocit antigen-4). (Gouw, 2012; Pavlova, 2009) Stečeni rizični faktori su: intenzivna izloženost faktorima u terapiji, naročito tijekom operacije i krvarenja, i cijepljenje. Prema studiji provedenoj 2013. godine na pacijentima s teškim oblikom HA, rizik za razvoj inhibitora je sličan kod primjene rekombinantnog faktora i plazma deriviranih faktora. Međutim, postoji veća vjerojatnost za razvoj inhibitora kod primjene druge generacije rekombinantnog faktora nego kod primjene treće generacije. (Gouw, 2013)

Rijetke su, ali opasne komplikacije krvarenja u hemofiličara pojava koštanih cista i pseudotumora koji svojim rastom uništavaju okolnu strukturu mišića, živaca i kosti, kao i razvoj hemofilične artropatije.

Prijenos virusa je u današnje doba rijedak zbog primjene rekombinantnih faktora, dok su u 80-tim godinama zbog primjene faktora dobivenih iz plazme davaoca prevladavale virusne infekcije (hepatitis B , hepatitis C i HIV), a time i nastanak kroničnog hepatitisa, ciroze jetre, AIDS-a.

Također su moguće alergijske reakcije na primjenjeni koncentrat faktora ili SSP, kao što su porast temperature, urtikarija, bronhospazam, anafilaksija.

## **10. DIJAGNOSTIKA**

Oko 50 do 70% novorođenčadi s hemofilijom ima pozitivnu obiteljsku anamnezu. (Carcao, 2012; 2013) U njih se dijagnoza HA obično postavi po rođenju mjerenjem razine FVIII u krvi iz pupkovine. Razina FIX je fiziološki niska u neonatalnom razdoblju zbog manjka vitamin K ovisnih faktora koagulacije uslijed nezrele sintetske funkcije jetre. Do 6. mjeseca života djeteta razina FIX raste do normalnih vrijednosti te zbog toga nalaz niske razine FIX u krvi iz pupkovine treba ponoviti 6 do 12 mjeseci po rođenju djeteta prije nego što se potvrdi dijagnoza HB. Razine FIX rastu kroz rano djetinjstvo i zato se klasifikacija težine HB mijenja s dobi. (Kumar, 2013)

U preostalih 30% do 50% djece bez pozitivne obiteljske anamneze, dijagnoza se postavi kasnije tokom života djeteta kada se pojavi prva epizoda krvarenja. (Kumar, 2013)

## 10.1. Laboratorijska dijagnostika

Osnovni laboratorijski testovi koje se provode kod sumnje na hemofiliju su kompletna krvna slika (KKS), testovi za procjenu hemostaze i koagulacije te određivanje aktivnosti faktora koagulacije (FVIII ili FIX). Testovi za procjenu hemostaze i koagulacije su: vrijeme krvarenja, broj trombocita, aktivirano parcijalno trombotičko vrijeme (APTV), protrombinsko vrijeme (PV) i trombinsko vrijeme (TV). Vrijeme krvarenja procjenjuje funkciju krvnih žila i trombocita, a referentni interval je 2-7 minuta. Referentna vrijednost za broj trombocita je  $150-450 \times 10^9/L$ . APTV procjenjuje funkciju faktora XII, XI, IX i VIII (unutarnjeg puta zgrušavanja krvi), a normalne vrijednosti su 28-40 sekundi. PV procjenjuje efikasnost vanjskog puta zgrušavanja (faktore X, VII, V, II), a referentni interval je 0.70-1.30. A TV je vrijeme zgrušavanja nakon što se plazmi doda trombin, a referentni interval je 14-21 sekunda. (Labar, 2007)

U hemofiliji vrijednosti hemoglobina i hematokrita su normalne ili nešto niže. Broj trombocita, vrijeme krvarenja, PV i TV su unutar referentnih vrijednosti, dok je APTV produljen. APTV je produljen kod koncentracije faktora niže od 20%, i to razmjerno stupnju nedostatka. (Premužić-Lampič, 2000) Međutim, normalan APTV ne isključuje blagi ili umjereni oblik hemofilije zbog relativne neosjetljivosti testa. Dok je APTV značajno produljen u teškog oblika hemofilije.

Za potvrdu dijagnoze hemofilije A treba odrediti aktivnost FVIII u krvi, a za potvrdu hemofilije B aktivnost FIX. Normalne vrijednosti FVIII i FIX su u rasponu od 50-150%, odnosno 0.5-1.5 IU/dL. Obično se mjeri i razina vWF koja je u hemofiliji normalna, dok snižena aktivnost FVIII, snižena aktivnost vWF i produljeno vrijeme krvarenja upućuju na dijagnozu von Willebrandove bolesti.

## 10.2. Slikovne metode dijagnostike

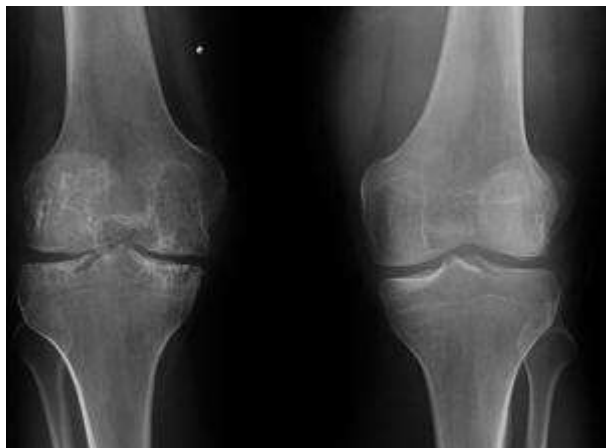
RTG za procjenu zglobova ima ograničenu vrijednost kod akutne hemartroze. Dokaz kronične degenerativne bolesti zglobova može biti vidljiv na rentgenogramu u neliječenih ili neadekvatno liječenih pacijenata ili u onih s recidivirajućim krvarenjima u zglobove. U tih pacijenata RTG snimka pokazuje sinovijalnu hipertrofiju, taloženje hemosiderina, fibrozu i oštećenje hrskavice s formiranjem subhondralnih koštanih cista. Hemofilična artropatija je komplikacija recidivirajućih hemartroza koja se razvija kroz 5 stadija, počevši kao intraartikularni i periartikularni edem zbog krvarenja i napreduje do erozije hrskavice, gubitka zglobnog prostora i ankiloze zgloba. (Tablica 2)

**Tablica 2** Arnold-Hilgartnerova klasifikacija hemofilične artropatije (Arnold, 1977)

Stadij	
0	Normalan zglob
1	Oteklina mekog tkiva bez koštanih abnormalnosti
2	Osteoporoza i prekomjerni rast epifize, nema cista, nema sužavanja zglobnog prostora
3	Subhondralne ciste, preoblikovanje patele, proširen distalni dio femura i humerusa, zglobni prostor očuvan
4	Naprednije promjene nego u stadiju 3, sužavanje zglobnog prostora
5	Fibrozna kontraktura zgloba, gubitak zglobnog prostora, veliko proširenje epifiza



CT glave bez kontrasta i MR glave se koriste za procjenu spontanog ili traumatskog intrakranijalnog krvarenja. CT je koristan i za dijagnozu pseudotumora, a MR za procjenu zglobne hrskavice, sinovijalne membrane i zglobnog prostora. Meka tkiva se dobro vide ultrazvukom pa se UZV koristi za procjenu akutnog i kroničnog izljeva u zglob kao i za dijagnozu pseudotumora u mekim tkivima.



**Slika 3** Desno koljeno u pacijenta s hemofilijom nakon recidivirajućih krvarenja. Radi usporedbe, lijevo koljeno je zdravo, preuzeto s <http://www.jh.elmerpress.com/index.php/jh/article/view/36/19>



**Slika 4** Koljeno u pacijenta s hemofilijom. Stadij 3 prema Arnold-Hilgartnerovoj klasifikaciji hemofilične artropatije, preuzeto s <http://emedicine.medscape.com/article/401842-overview#a19>



**Slika 5** Koljeno u pacijenta s hemofilijom. Stadij 4 prema Arnold-Hilgartnerovoj klasifikaciji hemofilične artropatije, preuzeto s <http://emedicine.medscape.com/article/401842-overview#a19>

### 10.3. Testiranje inhibitora

U pacijenata s hemofilijom periodično se rade screening testovi na prisutnost inhibitora FVIII ili FIX. Laboratorijska potvrda inhibitora FVIII ili FIX je klinički važna kada se krvarenje ne smanjuje nakon infuzije adekvatne količine koncentrata faktora tijekom epizode krvarenja. Ako APTV ostaje produljeno nakon primjene faktora, provodi se Bethesda test. Bethesda test služi za mjerenje razine inhibitora, a prikazuje ih u Bethesda jedinicama (BU). 1 BU je ona količina antitijela koja inaktivira 50% faktora nakon 2 sata kod inkubacije na 37°C. Više od 0.6 BU se smatra pozitivnim rezultatom. Manje od 5 BU su inhibitori niskog titra, a 5 BU i više su inhibitori visokog titra. (<http://emedicine.medscape.com/article/779322>)

### 10.4. Otkrivanje nositelja hemofilije i prenatalna dijagnostika

Genetičko savjetovanje, planiranje potomstva i antenatalna dijagnoza spola i genskog defekta imaju u obiteljima s hemofilijom veoma važnu ulogu. Nazočnost genskog defekta može se suvremenim molekularnogenetičkim metodama (RFLP) utvrditi već u ranom embrionalnom stadiju biopsijom korionskih resica ili amniocentezom. Southern blot može otkriti inverziju gena za FVIII. Ako mutacija nije poznata, može se provesti sekvenciranje gena.

Screening test za dokaz prenositelja hemofilije može se provesti mjerenjem koagulantne aktivnosti FVIII i koncentracije vWF antigena. Omjer manji od 0.7 upućuje na status prenositelja. Razina FIX je obično normalna u prenositelja HB. (<http://emedicine.medscape.com/article/779322>)

## 11. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Stanja koja povisuju razinu FVIII (dob, stres, vježbanje) mogu prikriti dijagnozu HA. Dijagnoza HB može biti postavljena kasnije zbog fiziološki niske razine faktora koagulacije ovisnih o vitaminu K. U obzir treba uzeti i HB Leyden u kojoj razina FIX raste nakon puberteta do normalnih vrijednosti.

U diferencijalnu dijagnozu hemofilije A ulazi stečena hemofilija, Ehlers-Danlosov sindrom, nedostatak FXI, Glanzmannova trombastenija, hemofilija C, hemofilija B, poremećaj trombocita, von Willebrandova bolest, fizičko zlostavljanje djeteta. Uz navedene, u diferencijalnu dijagnozu hemofilije B ulazi HA, lentikularna dermatofibroza (Buschke-Ollendorfov sindrom), kongenitalni ili stečeni deficit faktora ovisnih o vitaminu K, jetrene bolesti i intoksikacije oralnim antikoagulansima. (Tablica 3)

**Tablica 3** Diferencijalna dijagnoza niske razine FVIII i FIX (Kumar, Carcao; 2013)

Faktor	Stanja povezana s niskom razinom faktora	
FVIII	Tip 3 vWD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rijetka AR varijanta vWD</li> <li>• Aktivnost FVIII &lt; 0.1 IU/dL</li> <li>• Aktivnost vWF:Ag i vWF:RCo &lt; 0.05 IU/dL</li> </ul>
FVIII	Tip 2N vWD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutacija gena vWF koja rezultira smanjenim vezanjem FVIII za vWF</li> <li>• Aktivnost FVIII 0.05-0.4 IU/dL</li> <li>• Aktivnost vWF:Ag i vWF:RCo normalna</li> </ul>
FVIII	Kombinirani nedostatak FV i FVIII	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 : 1 000 000</li> <li>• Mutacija gena koji kodira intracelularni transport proteina (LMAN1 i MCFD2)</li> <li>• Aktivnost FVIII 0.2 IU/dL</li> <li>• APTV i PV/INR produljeni</li> </ul>
FVIII	Stečena hemofilija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vrlo rijetka u djece</li> <li>• 0.045 : 1 000 000</li> <li>• Povezana s infekcijama, penicilinskim antibioticima i autoimunima stanjima</li> </ul>
FIX	Novorođenačka dob	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Razine FIX su niske u zdrave novorođenčadi</li> <li>• Nalaz se treba ponoviti za 6 do 12 mjeseci</li> </ul>
FIX	Stečeni nedostatak vitamina K	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolesti jetre, malapsorpcija, produljeno uzimanje antibiotika i kumadin</li> <li>• Povezano smanjenje i drugih proteina ovisnih o vitaminu K (FII, FVII, FX)</li> </ul>
FIX	Kongenitalni nedostatak faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutacija GGCX ili VKOR gena</li> <li>• Povezano smanjenje i drugih proteina ovisnih o vitaminu K (FII, FVII, FX)</li> </ul>
GGCX, γ-glutamylkarboksilaza; LMAN1, lectin manosa-binding 1 protein; MCFD2, multipla deficijencija faktora koagulacije 2; VKOR, vitamin K epoksid reduktaza		

## 12. LIJEČENJE

Uspješno liječenje djeteta s hemofilijom zahtjeva multidisciplinarni pristup. (Kumar, 2013) Osnovni način liječenja hemofilije A je nadomjesna terapija koncentratom FVIII, a koncentrat FIX se primjenjuje u liječenju hemofilije B. Koncentrati se dijele na plazma derivirane i rekombinantne koncentrate faktora. Plazmatski koncentrat faktora se proizvodi iz plazme tisuća donora koji je uz postupke pročišćavanja i virusne inaktivacije danas siguran od prijenosa virusnih infekcija, čemu u prilog govori i činjenica da se u posljednjih 25 godina nije dogodila nijedna krvlju prenesena infekcija (HIV ili HBV). (Mannucci, 2008) Međutim, prijenos parvovirusa, hepatitis A virusa i priona je i dalje potencijalni problem. Rekombinantni koncentrati faktora su sigurni jer nema rizika od prijenosa infekcija i danas su lijek izbora u liječenju hemofilije.

Dva su osnovna načina liječenja hemofilije: liječenje akutnih epizoda krvarenja i profilaktičko liječenje. Danas se smatra da je profilaktičko liječenje optimalan način liječenja djece s umjerenom ili teškom hemofilijom, a primjenjuje se već od ranoga djetinjstva. Profilaksom se održava viša razina faktora zgrušavanja u krvi, pa do krvarenja ne dolazi ili su ona vrlo rijetka i blaga. To rezultira smanjenim krvarenjima u zglobove, a time i smanjenjem oštećenja zglobova i poboljšanom kvalitetom života bolesnika.

Infuzije faktora se primjenjuju intravenski, u manje djece preko centralnog venskog katetera, a u starije djece u periferne vene.

## 12.1. Liječenje akutnih epizoda krvarenja

Brza i odgovarajuća nadomjesna terapija koncentratima faktora kod akutnih epizoda krvarenja je potrebna da se zaustavi krvarenje, spriječi posljedično oštećenje zglobova, a time i razvoj kronične artropatije, deformiteta i invalidnosti.

### 12.1.1. Nadomjesna terapija faktorima

U slučaju akutnih krvarenja terapiju treba primijeniti odmah da se preveniraju kratkoročne komplikacije i dugoročni invaliditet. (Berntorp, 2012; de Moerloose, 2012) Nadomjesna terapija rekombinantnim koncentratima FVIII i FIX je osnova liječenja akutnih epizoda krvarenja. Potrebna doza koncentrata se izračunava na temelju podtipa hemofilije, osnovne aktivnosti faktora i željenog porasta faktora u krvi. Općenito, 1 U/kg primjenjenog FVIII povećava u plazmi aktivnost FVIII za 0.02 IU/dL (2%), dok 1 U/kg rekombinantnog FIX povećava u plazmi koagulantnu aktivnost FIX za približno 0.008 IU/dL (odnosno za 0.01 IU/dL (1%) ako se koristi plazmatski koncentrat FIX). (Carcao, 2012) Poluvijek FVIII u cirkulaciji je 8 do 12 h, a FIX 12 do 24 h. (Barnes, 2013 ; Collins, 2010) Zbog toga FVIII treba primijeniti barem 2 puta na dan, a FIX barem jednom dnevno. Koncentrat faktora se može primijeniti kao bolus doza ili kroz kontinuiranu infuziju. U manjih do umjerenih epizoda krvarenja, intermitentni bolusi faktora su adekvatan način liječenja. Kontinuirana infuzija faktora prevenira porast i pad aktivnosti faktora povezan s bolus doziranjem i može biti posebno korisna kod kirurškog i poslijekirurškog liječenja kao i kod ICH. (Kulkarni, 2011) Bolus doza od 50 U/kg FVIII ili FIX praćena sa inicijalnom kontinuiranom infuzijom od 2 do 3 U/kg/h FVIII ili 4 do 8 U/kg/h FIX je preporučena s povremenim

mjerenjem razine faktora da se osigura održavanje faktora u hemostatičkom rasponu. (Batorova 2006; 2012; Kulkarni, 2011) Za blago i umjereno krvarenje ciljani hemostatički raspon je 0.3 do 0.4 IU/dL za FVIII, odnosno 0.25 do 0.3 IU/dL za FIX, dok je za teška životno ugrožavajuća krvarenja ciljna vrijednost faktora 1 IU/dL. (Srivastava, 2013)

Formula za izračunavanje potrebne doze FVIII je  $FVIII(U) = TT/kg \times \text{željeni porast FVIII (\%)} \times 0.5$ . A formula za izračunavanje potrebne doze FIX je  $FIX(U) = TT/kg \times \text{željeni porast FIX (\%)} \times 1$ . Težina i lokalizacija krvarenja određuju potrebne doze faktora i učestalost primjene. Smjernice za doziranje FVIII i FIX su prikazane u tablici 4, dok tablica 5 prikazuje preporučene doze FVIII za liječenje i prevenciju HA. Ciljne razine faktora prema težini krvarenja su: za blaga krvarenja (rana hemartroza, epistaksa, krvarenje gingive), održavati razinu faktora više od 30%; za teža krvarenja (hemartroza, krvarenje u mišiće, bol, oteklina, profilaksa nakon traume glave) više od 50%; za krvarenja opasna po život (velika trauma ili operacija, progresija i recidiv hemartroze) više od 80-90%, s tim da plazmatske razine faktora moraju ostati preko 40-50% barem 7-10 dana. (<http://emedicine.medscape.com/article/779322-treatment#aw2aab6b6b4>)

**Tablica 4** Opće smjernice za liječenje krvarenja u hemofiliji, preuzeto s <http://emedicine.medscape.com/article/779322-treatment#aw2aab6b6b4>

Indikacije ili mjesto krvarenja	Potrebna razina faktora, %	Doza FVIII, IU/kg	Doza FIX, IU/kg
Teška epistaksa, usta, usna, jezik, stomatološki zahvat	20-50	10-25	20-50
Zglob (kuk, prepone)	40	20	40
Meka tkiva ili mišić	20-40	10-20	20-40
Mišići ruku	30-40	15-20	30-40
Mišići nogu (iliopsoas)	40-60	20-30	40-60
Vrat ili grlo	50-80	25-40	50-80
Hematurija	40	20	40
Laceracija	40	20	40
GI ili retroperitonealno krvarenje	60-80	30-40	60-80
Trauma glave (bez znakova ICH)	50	25	50
Trauma glave (ICH, glavobolja, povraćanje, neurološki znakovi)	100	50	100
Trauma s krvarenjem, kirurški zahvat	80-100	50	100

**Tablica 5** Preporučene doze FVIII za liječenje/prevenciju krvarenja u pacijenata s hemofilijom A (Franchini, 2013)

Tip krvarenja	Doza FVIII (U/kg)
Blaga/umjerena hematroza ili hematomi	20-30
Teška hematroza ili hematomi Vanjsko krvarenje s anemijom Umjereno posttraumatsko krvarenje	30-50
Trauma glave Cerebralno krvarenje	50-100
Kirurška profilaksa	50-100 (održavanje razine FVIII >50% 7-15 dana nakon kirurškog zahvata)
Primarna profilaksa	25-30 (3 puta tjedno)
Indukcija imunotolerancije	Od 25 svaki drugi dan do 50-200 dnevno



### 12.1.2. Dezmopresin

Dezmopresin (1-deamino-8-D-arginin vazopresin; DDAVP), sintetski analog antidiuretskog hormona vazopresina, iskazuje svoje prokoagulantno djelovanje oslobađanjem pohranjenih vWF i FVIII iz Weibel-Paladeovih tjelešaca u endotelnim stanicama. Nakon intravenske primjene dezmopresina dolazi do porasta bazalne razine FVIII za 2 do 3 puta. (Mannucci, 1997) Prema Searyu, klinički značajan odgovor je vidljiv samo u pacijenata sa osnovnom aktivnošću FVIII višom od 0.10 do 0.15 IU/dL. (Seary, 2012) Dakle, dezmopresin je učinkovit samo u liječenju blage hemofilije A. DDAVP ne povisuje razinu FIX i zato nije koristan u pacijenata s HB.

Kako je odgovor na DDAVP različit u svakog bolesnika, potrebno je testirati učinak DDAVP testom. Propisuje se standardna doza od 0.3 µg/kg (maksimalno 20 µg) dezmopresina intravenski/supkutano ili intranazalno 150 µg za djecu koja teže manje 50kg odnosno 300 µg za djecu koja teže ≥ 50kg. Prati se odgovor FVIII i vWF nakon 1 i nakon 4 sata. Vršna razina FVIII je postignuta 30 do 60 minuta nakon intravenske primjene i 90 do 120 minuta nakon supkutane i intranazalne primjene. Rezultat je prolazno povećanje od 2 do 4 puta plazmatske razine FVIII i vWF. (Mannucci, 1997; Franchini, 2007)

Pacijenti mlađi od 3-5 godina često imaju suboptimalan odgovor na DDAVP test i test bi trebalo ponoviti u pacijenata koji nisu odgovorili pozitivno u mlađoj dobi. Pacijenti koji su odgovorili na DDAVP test, dezmopresin se može koristiti za zaustavljanje manjih krvarenja i kao profilaksa prije dentalnih i manjih kirurških zahvata gdje je potrebna razina FVIII više od 30% nakon primjene.

Blaže nuspojave dezmopresina su crvenilo lica, glavobolja, blaži pad krvnog tlaka i povećanje broja otkucaja srca. Teže nuspojave su retencija tekućine i hiponatremija. Zbog toga pacijentima treba savjetovati da u prva 24 sata od primjene dezmopresina smanje unos tekućine. Iz tog razloga se primjena dezmopresina izbjegava u djece mlađe od 2 godine. (Das, 2005)

Ponavljane infuzije dezmopresina u kratkom vremenskom razdoblju (2-3 doze u 12-24h) gotovo uvijek izazivaju tahifilaksu sa smanjenim plazmatskim odgovorom, vjerojatno zato jer se iscrpe pohranjeni FVIII i vWF. (Franchini, 2010) Sposobnost dezmopresina da poveća razine FVIII i vWF se gubi nakon multiplih doza.

### 12.1.3. Antifibrinolitički lijekovi

Analozi lizina, traneksamična kiselina (Cyklokapron) i é-aminokaproična kiselina (Amicar) se obično koriste sami ili u kombinaciji zajedno s koncentratima FVIII ili FIX. Oni inhibiraju konverziju plazminogena u plazmin i time usporavaju otapanje fibrina. Korisni su u pacijenata s epistaksom i krvarenjem desni, a mogu se koristiti i za prevenciju krvarenja nakon manjih kirurških i dentalnih zahvata te nakon traume sluznice usta i ždrijela. Oba lijeka se mogu koristiti oralno i intravenski. Doza traneksamične kiseline za oralnu primjenu je 15 do 25 mg/kg, 3 do 4 puta na dan (ili 10 mg/kg i.v. svakih 8 sati). Također je dostupna kao sredstvo za ispiranje usta (10 mL 5% otopine uzima se 4 do 6 puta na dan), a ako se proguta ekvivalentna je dozi od 500 mg. Uobičajene nuspojave ovisne o dozi su mučnina i dijareja. Antifibrinolitički su kontraindicirani kod hematurije zbog rizika stvaranja ugruška u sabirnom sustavu bubrega. (Kumar, 2013)

## 12.2. Profilaksa

Kliničko iskustvo tijekom desetljeća i brojne studije (Nilsson, 1976; Manco-Johnson, 2007) pokazuju da je profilaktičko liječenje (redovita primjena faktora u djece s hemofilijom s ciljem preveniranja krvarenja), iako puno skuplje, superiorno u odnosu na liječenje faktorima samo kod pojave akutnog krvarenja. Rani početak i redovita primjena profilakse u djece s teškim oblikom hemofilije značajno smanjuje krvarenja, a time i recidivirajuće hemartroze i hemofiličnu artropatiju te im omogućuje normalnu kvalitetu života. (Nilsson, 1992)

Skrb za djecu s teškim oblikom hemofilije se odvija kod kuće, u zajednici i u školi, te im omogućuje sudjelovanje u normalnim aktivnostima života. To je rezultat profilaktičke primjene koncentrata faktora koji se primijenjuje kod kuće od strane roditelja.

Optimalno profilaktičko liječenje treba započeti što ranije i u pravilnoj dozi, ali postoje različita mišljenja o dozi i intervalu doziranja. Sekundarna profilaksa (redovita primjena faktora nakon  $\geq 2$  epizode krvarenja u zglobove, a ali prije početak artropatije) ako započne kasnije u djetinjstvu je korisna, ali manje isplativa. (Ljung, 2009) Da se spriječi nastanak hemofilične artropatije, efektivnu profilaksu treba započeti prije ili barem nakon prve epizode krvarenja u zglobove u teškog oblika hemofilije A i B. (Kreuz, 1999)

Profilaksa je danas standardni način liječenja dječaka s teškim oblikom hemofilije u razvijenom svijetu, kao i kod nas. Cilj je održavati razinu FVIII ili FIX na više od 1-2% normalne aktivnosti i tako spriječiti pojavu spontanih krvarenja. (Labar, 2007) Primarna profilaksa podrazumijeva intravensku primjenu rekombinantnih

faktora (25-40 U/kg), FVIII svaki drugi dan, a FIX dva puta na tjedan, počevši od druge godine života i prije početka oštećenja zglobova. (Berntorp, 2012) Najveći nedostatak profilakse je potreba za čestim infuzijama faktora počevši od vrlo rane dobi, što dovodi do velike potrebe za centralnim venskim uređajima (CVADs). Iako CVADs omogućuju ranu primjenu profilakse i kućnu terapiju, povezani su sa značajnim porastom infekcija i tromboza. (Valentino, 2012) Alternativni pristup u liječenju vrlo male djece je da se umjesto pune profilaktičke doze koristi postepen porast doze do pune doze. U tom pristupu započne se infuzija faktora jedanput tjedno, zatim se poveća profilaksa na dva puta tjedno i konačno se prelazi na punu dozu profilakse. Švedska brzo povećava dozu do pune profilaktičke doze u sve djece bez obzira na to jesu li doživjela epizodu krvarenje, dok ostali samo u one djece s velikom učestalošću krvarenja (krojena ili „tailored“profilaksa). (Feldman, 2006) Međusobna usporedba „tailored“ profilakse i pune profilaktičke doze nije provedena.

Dugodjelujući rekombinantni FIX (Alprolix) je odobren od strane FDA u ožujku 2014.godine za profilaktičko liječenje djece s HB. Preporučena doza za rutinsku profilaksu Alprolixa je 50 IU/kg i.v. jedanput tjedno ili svakih 10 dana 100 IU/kg i.v.

### 12.3. Liječenje inhibitora

Liječenje pacijenata s hemofilijom i prisutnim inhibitorima posebno je otežano. Pacijenti s niskim titrom inhibitora se liječe visokim dozama koncentrata faktora. Dok za liječenje visokog titra inhibitora nema utvrđenih smjernica. Osim primjene visoke doze koncentrata FVIII ili FIX, primjenjuje se i FEIBA (koncentrat aktiviranog protrombinskog kompleksa), koncentrat faktora FVIII svinjskog podrijetla koji ima nižu

križnu reaktivnost s humanim antitijelima na FVIII, aktivirani rekombinantni FVII (NovoSeven), desenzitizacija i indukcija imunosne tolerancije (ITI).

Liječenje inhibitora je kompleksno i postoji nekoliko modela liječenja:

1. Liječenje i prevencija akutnih krvarenja: Akutna krvarenja u pacijenata s niskim titrom inhibitora se liječe davanjem visokih doza FVIII ili FIX. Dok se u pacijenata s visokim titrom inhibitora primijenjuje aktivirani koncentrat faktora protrombinskog kompleksa (FEIBA) i/ili rekombinantni FVIIa (NovoSeven). U kliničkim ispitivanjima je dokazano da su oba lijeka jednako efikasna. (Astermark, 2007) Također se koriste i kao rutinska profilaksa za sprječavanje ili smanjenje učestalosti krvarenja u pacijenata s HA i HB koji su razvili inhibitore.
2. Indukcija imunosne tolerancije: Trajno odstranjenje inhibitora moguće je postići primjenom indukcije imunosne tolerancije (ITI). ITI označava primjenu visokih doza FVIII ili FIX svaki dan, tijekom nekoliko mjeseci do nekoliko godina. (Coppola, 2009; von Depka, 2004) U pacijenata s visokim titrom inhibitora FIX, ITI je manje uspješna nego u pacijenata s inhibitorima FVIII. Nekada se uz faktore koristila i imunosupresivna terapija (ciklofosamid) koja se danas izbjegava zbog toksičnosti. Ako je uspješna, rezultira normalizacijom farmakokinetike faktora i poboljšanjem pacijentove kvalitete života. ITI je uglavnom proučavana na pacijentima s HA koji su razvili inhibitore, a stopa uspješnosti te terapije je od 60% do 80%. (Santagostino, 2009) Postoje različiti načini primjene ITI. Jedna studija je pokazala da primjena niske doze (50 U/kg 3 puta tjedno) i visoke doze (200 U/kg/dan) ima

sličnu učinkovitost, iako je primjena visoke doze povezane s bržim uspjehom i manjim krvarenjima. (Carcao, 2012; Hay, 2012) Čimbenici povezani s uspješnim ishodom ITI su: titar inhibitora < 200 BU, početak ITI u mlađoj dobi, interval između dijagnoze inhibitora i početak ITI manji od 5 godina, prekidi terapije ITI kraći od 2 tjedna. (Hay, 2012)

3. Desenzitizacija se provodi u životno neugrožavajućim stanjima primjenom visokih doza FVIII ili FIX zajedno sa steroidima ili intravenskim imunoglobulinima (IVIG) i ciklofosamidom, sa stopom uspješnosti od 50 do 80%.
4. U krvarenjima opasnim po život primjenjuju se metode za brzo uklanjanje vrlo visokog titra inhibitora kao što je plazmafereza zajedno sa imunosupresijom i infuzijom FVIII ili FIX sa ili bez antifibrinolitičke terapije.

#### 12.4. Genska terapija

2011. godine objavljeni su prvi uspješni rezultati genske terapije za liječenje hemofilije B. (Nathwani, 2011) 6 pacijenata sa teškim oblikom hemofilije B (FIX<0.01 IU/dL) su bili tretirani s 3 različite doze adenovirusa kao vektora koji je nosio kod za proizvodnju humanog FIX. U 2 pacijenta koji su bili tretirani najvišim dozama vektora, došlo je do prolaznog povećanja jetrenih enzima što se brzo povuklo primjenom kortikosteroida. Osim toga nije došlo do nikakve druge akutne toksičnosti u toku promatranja kroz 6 do 16 mjeseci. U svih pacijenata došlo je do porasta aktivnosti FIX od 0.02 do 0.11 IU/dL, a 4 od 6 pacijenata su mogli prekinuti uzimanje dosadašnje profilakse.

## 12.5. Svježe smrznuta plazma (SSP)

Svježe smrznuta plazma sadrži FVIII i FIX. Međutim, SSP se ne može dati pacijentima s teškim oblikom hemofilije, odnosno neće povisiti razinu FVIII i FIX do te razine da se spriječi ili postigne kontrola krvarenja. SSP se treba koristiti samo ako je potrebno brzo nadomjesno liječenje, a koncentrat faktora je nedostupan ili ako pacijent ima koagulopatiju koja još nije precizno definirana. (Joel, 2013) Transfuzija 1mL SSP podiže aktivnost faktora zgrušavanja od 1% do 2%. Stoga SSP treba transfundirati u dozi od 10-15 mL/kg, a u akutnom krvarenju 20-30 mL/kg. (Labar, 2007)

## 13. PREVENCIJA I PROGNOZA

Redovito vježbanje je iznimno važno za dječake s hemofilijom. Vježbanjem se razvijaju mišići koji štite zglobove i smanjuju rizik za nastanak krvarenja. Plivanje je jedan od najboljih sportova za osobe s hemofilijom, a kontaktne i grube sportove treba izbjegavati. Pacijenti trebaju izbjegavati aspirin i ostale NSAR lijekove jer inhibiraju funkciju trombocita, a protiv bolova mogu uzimati paracetamol. Vrlo je bitna redovita stomatološka kontrola zbog smanjenja rizika gingivalnog krvarenja kao i krvarenja nakon zahvata na zubima. Lijekove treba davati oralno i intravenski. Intramuskularne injekcije treba izbjegavati jer mogu izazvati hematome. Djeca mogu i trebaju primiti sva cjepiva predviđena programom cijepljenja, a iznimno je važno da se cijepi protiv hepatitisa B. (Joel, 2013)

Uz odgovarajuću edukaciju i liječenje, djeca s hemofilijom mogu živjeti ispunjen i produktivan život. Profilaksa i rano liječenje s rekombinantnim koncentratom FVIII ili FIX, kao i mogućnost liječenja kod kuće od strane roditelja, dramatično je poboljšala prognozu djece s teškim oblikom hemofilije. Unatoč tome, otprilike jedna četvrtina djece u dobi od 6 do 18 godina s teškim oblikom hemofilije ima ispodprosječne motoričke sposobnosti i uspjeh u školi te ima više emocionalnih i bihevioralnih problema od druge djece. (Loveland, 1994)



## **14. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svom mentoru prof. dr. sc. Josipu Konji na predloženoj temi, vođenju i savjetima tijekom izrade ovog rada.

Hvala gospođi Repotočnik iz Središnje medicinske knjižnice na pomoći s literaturom.

Velika hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci, pomoći i razumijevanju tijekom cijelog studija.

## 15. LITERATURA

1. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. (1995) Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study, *Blood*. 86(6):2206-12
2. Arnold WD, Hilgartner MW (1977) Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management, *J Bone Joint Surg Am*. 59(3):287-305
3. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. (2007) A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study, *Blood*. 109(2):546-51
4. Barnes C (2013) Importance of pharmacokinetics in the management of hemophilia, *Pediatr Blood Cancer*. 60(Suppl 1):S27-9
5. Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al. (2012) Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe, *Haemophilia*. 18(5):753-9
6. Batorova A, Martinowitz U (2006) Continuous infusion of coagulation factors: current opinion, *Curr Opin Hematol*. 13(5):308-15
7. Berntorp E, Halimeh S, Gringeri A, et al. (2012) Management of bleeding disorders in children, *Haemophilia*. 18(Suppl 2):15-23
8. Bowen DJ (2002) Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights, *Mol Pathol*. 55(2):127-44
9. Carcao MD (2012) The diagnosis and management of congenital hemophilia, *Semin Thromb Hemost*. 38(7):727-34

10. Carcao MD, van den Berg HM, Ljung R, et al. (2013) Correlation between phenotype and genotype in a large unselected cohort of children with severe hemophilia A, *Blood*. 121(19):3946-52
11. Carcao M, St Louis J, Poon MC, Grunebaum E, Lacroix S, Stain AM, et al. (2006) Rituximab for congenital haemophiliacs with inhibitors: a Canadian experience, *Haemophilia*. 12(1):7-18
12. Chalmers E, Williams M, Brennand J, et al. (2011) Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate, *Br J Haematol*. 154(2):208-15
13. Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, et al. (2010) Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens, *J Thromb Haemost*. 8(2):269-75
14. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, Rocino A, Grandone E, Mannucci PM, et al (2009) Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors, *J Thromb Haemost*. 7(11):1809-15
15. Das P, Carcao M, Hitzler J (2005) DDAVP-induced hyponatremia in young children, *J Pediatr Hematol Oncol*. 27(6):330-2
16. Von Depka M (2004) Immune tolerance therapy in patients with acquired hemophilia, *Hematology*. 9(4):245-57

17. van Dijk K, van der Bom JG, Fischer K, et al. (2004) Do prothrombotic factors influence clinical phenotype of severe haemophilia? A review of the literature, *Thromb Haemost.* 92(2):305-10
18. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, et al. (2005) Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed, *Haemophilia.* 11(5):438-43
19. Federici AB (2003) The factor VIII/von Willebrand factor complex: basic and clinical issues, *Haematologica.* 88(6):EREPO2
20. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. (2006) Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study, *J Thromb Haemost.* 4(6):1228-36
21. Fogarty PF (2011) Biological rationale for new drugs in the bleeding disorders pipeline, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011:397-404
22. Franchini M, Mannucci PM (2013) Hemophilia A in the third millennium, *Blood Rev.* 27(4):179-84
23. Franchini M, Montagnana M, Targher G, et al. (2009) Interpatient phenotypic inconsistency in severe congenital hemophilia: a systematic review of the role of inherited thrombophilia, *Semin Thromb Hemost.* 35(3):307-12
24. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G (2010) The use of desmopressin in mild hemophilia A, *Blood Coagul Fibrinolysis.* 21(7):615-9
25. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, et al. (1984) Characterization of the human factor VIII gene, *Nature.* 312(5992):326-30

26. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, et al. (2012) F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis, *Blood*. 119(12):2922-34
27. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. (2013) Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A, *N Engl J Med*. 368(3):231-9
28. Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J, et al. (2005) Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies, *Nat Rev Genet*. 6(6):488-501
29. Hay CR, DiMichele DM (2012) The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison, *Blood*. 119(6):1335-44
30. <http://emedicine.medscape.com/article/401842-overview#a19>
31. <http://emedicine.medscape.com/article/779322-overview#a0156>
32. <http://emedicine.medscape.com/article/779322-overview#a0101>
33. <http://emedicine.medscape.com/article/779322-treatment#aw2aab6b6b7>
34. <http://emedicine.medscape.com/article/779322-workup#aw2aab6b5b3>
35. <http://emedicine.medscape.com/article/779322-treatment#aw2aab6b6b4>
36. <http://emedicine.medscape.com/article/779434-overview#a0156>
37. <http://ittakes30.wordpress.com/2010/10/21/to-clot-or-not-the-trigger-for-coagulation/>
38. <https://online.epocrates.com/u/2911468/Hemophilia/Summary/Highlights>

39. <http://www.jh.elmerpress.com/index.php/jh/article/view/36/19>
40. James AH, Hoots K (2010) The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is caesarean delivery, *Haemophilia*. 16(3):420-4
41. Joel J, Moake MD (2013) *Coagulation Disorders: Hemophilia, The Merck Manual*
42. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Funk M, Pons S, Schmidt H, Kornhuber B (1999) Prevention of joint damage in hemophilic children with early prophylaxis, *Orthopade*. 28(4):341-6
43. Kulkarni R, Lusher JM (1999) Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature, *J Pediatr Hematol Oncol*. 21(4):289-95
44. Kulkarni R, Soucie JM (2011) Pediatric hemophilia: a review, *Semin Thromb Hemost*. 37(7):737-44
45. Kulkarni R, Soucie JM, Lusher J, et al. (2009) Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project, *Haemophilia*. 15(6):1281-90
46. Kumar R, Carcao M (2013) *Inherited Abnormalities of Coagulation: Hemophilia, von Willebrand Disease, and Beyond*, *Pediatr Clin N Am*. 60(6):1419-1441

47. Kumar R, Pruthi RK, Kobrinsky N, et al. (2011) Pelvic pseudotumor and pseudoaneurysm in a pediatric patient with moderate hemophilia B: successful management with arterial embolization and surgical excision, *Pediatr Blood Cancer*. 56(3):484-7
48. Labar B, Hauptmann E, i suradnici (2007) *Hematologija, Školska knjiga*, Zagreb
49. Lillicrap D (1998) The molecular basis of haemophilia B, *Haemophilia*. 4(4):350-7
50. Ljung R (2009) Prophylactic therapy in haemophilia, *Blood Rev*. 23(6):267-74
51. Ljung R (2010) The optimal mode of delivery for the haemophilia carrier expecting an affected infant is vaginal delivery, *Haemophilia*. 16(3):415-9
52. Loveland KA, Stehbens J, Contant C, Bordeaux JD, Sirois P, Bell TS, et al. (1994) Hemophilia growth and development study: baseline neurodevelopmental findings, *J Pediatr Psychol*. 19(2):223-39
53. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Saphiro AD, et al. (2007) Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia, *N Engl J Med*. 357(6):535-44
54. Mannucci PM (2008) Back to the future: a recent history of haemophilia treatment, *Haemophilia*. 14(3):10-18
55. Mannucci PM, Ghirardini A (1997) Desmopressin: twenty years after, *Thromb Haemost*. 78(2):958

56. Mannucci PM, Franchini M (2013) Is haemophilia B less severe than haemophilia A?, *Haemophilia*. 19(4):499-502
57. Mardešić D i suradnici (2003) Poremećaji hemostaze: Pedijatrija, Školska knjiga, Zagreb
58. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. (2012) Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia, *Haemophilia*. 18(3):319-25
59. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al. (2011) Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B, *N Engl J Med*. 365(25):2357-65
60. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, et al. (1992) Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B, *J Intern Med*. 232(1):25-32
61. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A (1976) Haemophilia prophylaxis in Sweden, *Acta Paediatr Scand*. 65(2):129-35
62. Pavlova A, Delev D, Lacroix-Desmazes S, et al. (2009) Impact of polymorphisms of the major histocompatibility complex class II, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 genes on inhibitor development in severe hemophilia A, *J Thromb Haemost*. 7(12):2006-15



63. Picketts DJ, Mueller CR, Lillicrap D (1994) Transcriptional control of the factor IX gene: analysis of five cis-acting elements and the deleterious effects of naturally occurring hemophilia B Leyden mutations, *Blood*. 84(9):2992-3000
64. Premužić-Lampič M (2000) *Hematologija klinička i laboratorijska*, Medicinska naklada, Zagreb
65. Richards M, Lavigne Lissalde G, Combescure C, et al. (2012) Neonatal bleeding in haemophilia: a European cohort study, *Br J Haematol*. 156(3):374-82
66. Robertson JD, Curtin JA, Blanchette VS (2013) *Managing Hemophilia in Children and Adolescents*. *Sick Kids Handbook of pediatric thrombosis and hemostasis*. 1st edition. Basel (Switzerland) Karger
67. Rossiter JP, Young M, Kimberland ML, et al. (1994) Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells, *Hum Mol Genet*. 3(7):1035-9
68. Santagostino E, Morfini M, Auerswald GK, et al. (2009) Paediatric haemophilia with inhibitors: existing management options, treatment gaps and unmet needs, *Haemophilia*. 15(5):983-9
69. Seary ME, Feldman D, Carcao MD (2012) DDAVP responsiveness in children with mild or moderate haemophilia A correlates with age, endogenous FVIII: C level and with haemophilic genotype, *Haemophilia*. 18(1):50-5

70. Sorensen B, Benson GM, Bladen M, et al. (2012) Management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia in an evidence-poor world, *Haemophilia*. 18(4):598-606
71. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. (2013) Guidelines for the management of hemophilia, *Haemophilia*. 19(1):e1-47
72. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, et al. (2010) A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world, *Haemophilia*. 16(1):20-32
73. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, et al. (2012) A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world, *Haemophilia*. 18(3):e91-4
74. Truman JT (1996) Hemostasis, Todres ID, Fugate JH: Critical Care of Infants and Children
75. Valentino LA (2010) Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy, *J Thromb Haemost*. 8(9):1895-902
76. Valentino LA, Kawji M, Grygotis M (2011) Venous access in the management of hemophilia, *Blood Rev*. 25(1):11-5
77. Venkateswaran L, Williams JA, Jones DJ, Nuss R (1998) Mild hemophilia in children: prevalence, complications, and treatment, *J Pediatr Hematol Oncol*. 20(1):32-5
78. Vrhovac B, i suradnici (2008) *Interna medicina*, Naklada Ljevak, Zagreb

79. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, et al. (2011) Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States, *Br J Haematol.* 152(2):211-6
80. Yoshitake S, Schach BG, Foster DC, et al. (1985) Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihemophilic factor B), *Biochemistry.* 24(14):3736-50

## **16. ŽIVOTOPIS**

### **OSNOVNI PODACI:**

Ime i prezime: Valentina Horvat

Datum rođenja: 29. kolovoz 1989. godine

Mjesto rođenja: Zabok

### **OBRAZOVANJE:**

2008.-2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2004.-2008. Prirodoslovno matematička gimnazija u Zaboku

1996.-2004. Osnovna škola Krapinske Toplice u Krapinskim Toplicama

### **STRANI JEZICI:**

Aktivno govorim engleski jezik i služim se njemačkim jezikom.