

Važnost rane dijagnostike i liječenja stečene hemofilije

Šekerija, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:683979>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matea Šekerija

**Važnost rane dijagnostike i liječenja stečene
hemofilije**

Diplomski rad



Zagreb, 2024

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom izv. prof. prim. dr. sc. Dražena Pulanića, dr. med., znanstvenog savjetnika u trajnom zvanju, i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA:

AHA – stečena hemofilija A (engl. acquired hemophilia A)

aPCC – aktivirani protrombinski kompleks (engl. activated prothrombin complex concentrate)

aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

BU – Bethesda jedinice (engl. Bethesda unit)

ELISA test – enzimski povezani imunosorbentni test (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

FEIBA – proteini ljudske plazme koji djeluju protiv inhibitora FVIII (engl. factor eight inhibitor bypass activity)

ITI – indukcija imunološke tolerancije (engl. immune tolerance induction)

LA – lupus antikoagulant

NBA – Nijmegenski modificirani Bethesda test (engl. The Nijmegen-modified Bethesda assay)

PV– protrombinsko vrijeme

rFVIIa – rekombinantni aktivirani faktor VII

rpFVIII – rekombinirani faktor VIII svinjskog podrijetla (engl. recombinant porcine sequence factor VIII)

vWF – von Willebrandov faktor

SADRŽAJ

Sažetak.....	
Summary.....	
1.Uvod.....	1
2.Epidemiologija.....	3
3.Etiopatogenze.....	4
3.1. Etiologija.....	4
3.2. Patofiziologija.....	5
3.2.1. Imunološka podloga.....	5
3.2.2. Razlika između inhibitora nasljedne i stečene hemofilije.....	6
4. Klinička slika.....	7
4.1. Tipična klinička prezentacija.....	7
4.2. Klinička prezentacija stečene hemofilije povezane s trudnoćom.....	8
5. Dijagnoza.....	10
5.1. Test miješanja.....	10
5.2. Određivanje aktivnosti faktora zgrušavanja.....	10
5.3. Bethesda test.....	10
5.3.1. Ograničenja Bethesda testa.....	11
5.4. Nijmegenski modificirani Bethesda test.....	11
5.5. ELISA test.....	11
6. Liječenje.....	12
6.1. Hemostatsko liječenje.....	12
6.1.1. Rekombinantni aktivirani faktor VII.....	12

6.1.2. Aktivirani protrombinski kompleks.....	13
6.1.3. Ljudski faktor VIII.....	13
6.1.4. Rekombinantni faktor VIII svinjskog porijekla.....	13
6.1.5. Emicizumab.....	13
6.1.6. Komplikacije hemostatskog liječenja.....	14
6.2. Imunosupresivna terapija.....	14
7. Prognoza.....	16
8. Zaključak.....	17
9. Zahvale.....	18
10. Literatura.....	19
11. Životopis.....	22

Sažetak

Važnost rane dijagnostike i liječenja stečene hemofilije

Matea Šekerija

Stečena hemofilija je rijetki hemostatski poremećaj uzrokovan nastankom neutralizirajućih autoantitijela (inhibitora) protiv faktora zgrušavanja, najčešće usmjerenih protiv faktora VIII (FVIII). U ovom radu većina pojmova odnosi se na stečenu hemofiliju uzrokovanu inhibitorima faktora FVIII, odnosno na stečenu hemofiliju A (AHA), iako postoje vrlo rijetki slučajevi koji uključuju stečene inhibitore i protiv drugih faktora zgrušavanja. Inhibitori dovode do smanjenja aktivnosti FVIII, a ono do povećane sklonosti krvarenju s visokim morbiditetom i mortalitetom. Stečena hemofilija ima nisku incidenciju od otprilike 1,5 slučajeva na milijun ljudi, te raste s dobi. Bolest je često povezana s različitim bolestima i stanjima, uključujući autoimunosne i zloćudne bolesti, trudnoću i postporođajno razdoblje, a može biti i idiopatska. Prepoznavanje ranih simptoma i okidača te brzo postavljanje dijagnoze i započinjanje terapije ključno je za zbrinjavanje ove kompleksne bolesti. Klinička slika stečene hemofilije obuhvaća nagli i iznenadni početak krvarenja, bilo spontano ili nakon invazivnog postupka, kod osobe koja nema osobnu ili obiteljsku povijest krvarenja. Rani dijagnostički postupak je ključan i složen. Karakteristične laboratorijske značajke stečene hemofilije uključuju produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, smanjenu aktivnost FVIII i prisutnost autoantitijela protiv FVIII. Glavni ciljevi terapije su kontrola krvarenja hemostatskom terapijom i eliminacija inhibitora imunosupresivnom terapijom, te liječenje osnovne podležee bolesti. Važan je individualizirani pristup pojedinom bolesniku, jer u nekih bolesnika postoji istovremeni i povišeni rizik za trombotske i infektivne komplikacije.

Ključne riječi: stečena hemofilija, inhibitori FVIII, poremećaj hemostaze

Summary

The importance of early diagnosis and treatment of acquired hemophilia

Matea Šekerija

Acquired hemophilia is a rare hemostatic disorder caused by the development of neutralizing autoantibodies (inhibitors) against coagulation factors, most commonly directed against factor VIII (FVIII). In this paper, most terms refer to acquired hemophilia caused by inhibitors against FVIII, known as acquired hemophilia A (AHA), although there are very rare cases involving acquired inhibitors against other coagulation factors. These inhibitors lead to a reduction in FVIII activity, resulting in an increased tendency for bleeding with high morbidity and mortality. Acquired hemophilia has a low incidence of approximately 1.5 cases per million people, and its incidence increases with age. The disease is often associated with various conditions, including autoimmune and malignant diseases, pregnancy, and the postpartum period, and it can also be idiopathic. Recognizing early symptoms and triggers, promptly establishing a diagnosis, and initiating therapy are crucial for managing this complex condition. The clinical presentation of acquired hemophilia involves the sudden and unexpected onset of bleeding, either spontaneously or after an invasive procedure, in individuals without a personal or family history of bleeding. Early diagnostic procedures are critical and complex. Characteristic laboratory features of acquired hemophilia include prolonged activated partial thromboplastin time, reduced FVIII activity, and the presence of autoantibodies against FVIII. The primary therapeutic goals are to control bleeding with hemostatic therapy and to eliminate inhibitors with immunosuppressive therapy, along with treating any underlying disease. An individualized approach to each patient is essential, as some patients have concurrent elevated risks for thrombotic and infectious complications.

Key words: acquired hemophilia, FVIII inhibitors, hemostatic disorder

1. Uvod

Stečena hemofilija je rijetki hemostatski poremećaj koji proizlazi iz razvoja neutralizirajućih autoantitijela, uglavnom usmjerenih protiv faktora VIII (FVIII) (1). Ta antitijela nazivaju se još i inhibitorima FVIII. S obzirom na stvaranje inhibitora protiv FVIII, smanjuje se aktivnost FVIII, što dovodi do povećane sklonosti prema krvarenju s visokim morbiditetom i mortalitetom (2). U ovom radu većina pojmova odnosi se na stečenu hemofiliju uzrokovanu inhibitorima faktora FVIII, odnosno na stečenu hemofiliju A (AHA), iako postoje vrlo rijetki slučajevi koji uključuju stečene inhibitore i protiv drugih faktora: V, VII, IX, X, XII i XIII (1).

Za razliku od nasljedne hemofilije A, s osnovnom mutacijom u F8 genu koji se nalazi na spolnom kromosomu X i utječe na muškarce, stečena hemofilija A javlja se i kod muškaraca i kod žena (2).

U 52 % slučajeva uzrok je nepoznat ili nije povezan s drugim patološkim entitetima. U ostalim slučajevima postoje pridružene podležeće bolesti i stanja kao što su lupus, reumatoidni artritis, rak, trudnoća i drugo (1).

Stečena hemofilija ima nisku incidenciju od otprilike 1,5 slučajeva na milijun ljudi. Najčešće se pojavljuje kod starijih osoba (medijan dobi 64–78 godina) (3). Iako uglavnom utječe na starije osobe, bez razlike u incidenciji između muškaraca i žena, zabilježeni su i slučajevi kod mladih žena između 20 i 30 godina povezanih s trudnoćom (4).

Suvremena medicina ostvarila je značajan napredak u liječenju AHA, pružajući mogućnost kontrole krvarenja, eliminacije inhibitora i smanjenja smrtnosti povezane s ovim stanjem. Ovaj napredak obuhvaća širok spektar terapijskih opcija i multidisciplinarni pristup, što omogućuje sveobuhvatan tretman bolesnika s AHA. Tijekom 1980-ih smrtnost ove bolesti dosezala je čak do 42%, dok trenutno ne prelazi 12% (2). Međutim procjenjuje se da smrtnost prelazi 20% kod bolesnika starijih od 65 godina i onih s malignim oboljenjima (3).

Iako se stečena hemofilija A klasificira kao težak poremećaj krvarenja, kod otprilike 20-30% slučajeva se inicijalno manifestira samo kao blago krvarenje, koje često može čak proći nezapaženo kod liječnika. Međutim, treba jasno istaknuti da sve dok je inhibitor protiv FVIII prisutan u krvi, bolesnik je izložen riziku od teškog, potencijalno opasnog

krvarenja (2). Dijagnosticiranje i liječenje AHA zahtijeva specijaliziran pristup i trebali bi uvijek biti vođeni od strane ili u suradnji s timom specijalista za hemofiliju, čak i kada bolesnici ne pokazuju značajna krvarenja (5).

Brza dijagnoza i liječenje krvarenja ključni su za optimizaciju ishoda. Međutim, učinkovita skrb ograničena je nedostatkom svijesti o kliničkim značajkama, neuspjehom u prepoznavanju ozbiljnosti stanja i slabim razumijevanjem laboratorijske procjene stečene hemofilije (5). Često dolazi do kašnjenja u dijagnozi jer taj rijetki poremećaj može ostati neprepoznat kod medicinskih djelatnika koji se rijetko ili nikada nisu susreli s tom bolešću. Ovo kašnjenje dodatno otežava pravovremenu intervenciju i odgovarajuće liječenje (3).

2. Epidemiologija

Godišnja incidencija stečene hemofilije A procjenjuje se na otprilike 1,5 slučajeva na milijun ljudi. Incidencija AHA raste s dobi, iznoseći otprilike 0,045/milijun kod djece mlađe od 16 godina i 14,7/milijun kod osoba starijih od 85 godina.

U dobnoj skupini od 20 do 40 godina, stečena hemofilija A češće se dijagnosticira kod žena nego kod muškaraca. Povećana incidencija AHA među mladim ženama usko je povezana s razdobljem trudnoće, posebno s prvih 6–12 mjeseci nakon poroda (2). U približno 1–5% slučajeva, AHA se dijagnosticira tijekom trudnoće ili unutar 1 godine nakon poroda (6). U starijim dobnim skupinama, AHA se nešto češće dijagnosticira kod muškaraca (2). Graf incidencije pokazuje dvostruki vrh. Prvi vrh odgovara ženama u generativnoj dobi od 19 do 40 godina, a drugi se javlja kod starijih odraslih (s medijanom dobi od 73,9 godina, raspon od 64 do 78 godina), pri čemu je zahvaćen veći broj muškaraca (1).

3. Etiopatogeneza

Stečena hemofilija A (AHA) je autoimuna bolest uzrokovana stvaranjem neutralizirajućih autoantitijela protiv faktora VIII (FVIII). Nedavna istraživanja sugeriraju da je slom imunološke tolerancije uzrokovan kombinacijom genetskih predispozicija i utjecaja okolišnih faktora (7,8).

3.1. Etiologija

U oko polovine slučajeva stečene hemofilije ne može se prepoznati nikakav podležeći uzrok te se naziva idopatska. Za drugu polovicu moguće je identificirati podležeću bolest ili stanje (9).

Predisponirajući čimbenici za razvoj stečene hemofilije A uključuju širok spektar medicinskih stanja. U oko 17-18% slučajeva u podlozi pronalazimo imunološke poremećaje, poput sistemskog lupus eritematozusa, reumatoidnog artritisa i sindroma Sjögren, te ostale autoimune bolesti (9). AHA je često povezana s postporođajnim razdobljem, što znači da bi bilo kakvo neuobičajeno krvarenje nakon porođaja moglo ukazivati na ovaj poremećaj. AHA se uglavnom javlja između jednog i četiri mjeseca nakon poroda, iako su zabilježeni slučajevi i do godinu dana nakon toga (4). Inhibitori protiv FVIII također su opisani tijekom trudnoće ili poroda, iako manje često. Ovaj scenarij je izuzetno izazovan zbog visokog rizika od teškog krvarenja maternice i potrebe za histerektomijom (10). Zloćudne hematološke i onkološke bolesti također su važni čimbenici koji mogu dovesti do AHA. Nema prepoznate prevladavajuće onkološke bolesti, iako se čini da je AHA češće povezana s neoplazmama solidnih organa (3). Dermatološki autoimuni poremećaji, kao što su psorijaza, pemfigus i epidermoliza buloza, isto tako mogu biti povezani s AHA (9). Farmakološki uzroci, uključujući određene lijekove poput antibiotika i nesteroidnih protuupalnih lijekova, također mogu doprinijeti razvoju ovog stanja. Lijekovi koji su prijavljeni kao povezani s AHA uključuju penicilin, fenitoin, sulfonamide, interferon i klopidogrel (3).

3.2. Patofiziologija

Stečenu hemofiliju uzrokuje autoimuni proces tijekom kojeg se formiraju autoantitijela usmjerena protiv funkcionalnih epitopa koagulacijskog faktora VIII. Faktor VIII djeluje kao kofaktor faktoru IX (FIX) za pretvorbu faktora X (FX) u Xa, čime se omogućuje proizvodnja trombina na površini aktiviranih trombocita (9).

3.2.1. Imunološka podloga

Mehanizam razvoja ovog poremećaja temelji se na autoantitijelima imunoglobulina (IgG), poznatim i kao inhibitori, koji inhibiraju koagulacijske faktore. Oni su proizvedeni od strane potaknutog imunološkog sustava i najčešće ciljaju koagulacijski faktor VIII. Ipak, neki izvještaji o slučajevima povezuju stečenu hemofiliju i s drugim faktorima zgrušavanja (11). Autoantitijela se rjeđe razvijaju protiv faktora IX, dok je prisutnost autoantitijela protiv ostalih koagulacijskih faktora - faktora II (FII), V (FV), VII (FVII), X (FX), XII (FXII) i XIII (FXIII), kao i von Willebrandovog faktora (vWF) izuzetno rijetka (12).

Imunološki odgovor je oligoklonski ili poliklonski umjesto monoklonski, a autoantitijela mogu biti različitih klasa i podklasa imunoglobulina. Iako gotovo svi bolesnici (95%) imaju autoantitijela imunoglobulina G4 (IgG4) prema faktoru VIII, do 46% također razvija autoantitijela drugih podklasa (13). Pri pregledu velike populacije osoba s AHA, pronađena su IgG4 autoantitijela u 98% slučajeva, IgG1 u 88%, IgG2 u 77%, IgG3 u 41%, te IgA i IgM autoantitijela u 46% odnosno 9% slučajeva (14). Profil podklasa autoantitijela pruža prognostičku vrijednost. Bolesnici koji razvijaju IgA autoantitijela protiv faktora VIII pokazuju manju vjerojatnost remisije i veće stope smrtnosti (13).

Epitopi na koje se autoantitijela najčešće vežu nalaze se između aminokiselina 454–509 i 593 u A2 domeni teškog lanca FVIII, između 1804 i 1819 u A3 domeni, te između 2181 i 2243 u C2 domeni svijetlog lanca FVIII (10).

Autoantitijela djelomično ili potpuno neutraliziraju aktivaciju ili funkciju, ili ubrzavaju uklanjanje faktora VIII (13). Prekomjernim stvaranjem tih inhibitora FVIII dolazi do nedostatka faktora VIII, što rezultira nedovoljnom proizvodnjom trombina od strane kompleksa faktora IXa i faktora VIIIa putem intrinzične koagulacijske kaskade (12).

3.2.2 Razlika između inhibitora nasljedne i stečene hemofilije

Razvoj neutralizirajućih aloantijela u nasljednoj hemofiliji ozbiljna je komplikacija terapije zamjenskim faktorima zgrušavanja. Aloantijela značajno povećavaju morbiditet unutar populacije oboljelih od nasljedne hemofilije i smanjuju kvalitetu života tih bolesnika. Osobe s teškom nasljednom hemofilijom A imaju ukupni životni rizik od 25–40% za razvoj inhibitora, u usporedbi s rizikom od 5–15% kod osoba s umjerenom/blagom nasljednom hemofilijom A. Rizik je niži u populaciji hemofilije B (oko 1–5%), a pojava inhibitora gotovo je samo prisutna kod bolesnika s teškom hemofilijom B (15).

Kinetika interakcije faktora VIII s autoantitijelima u AHA razlikuje se od kinetike interakcije faktora VIII s aloantitijelima u nasljednoj hemofiliji A s inhibitorima. Za razliku od aloantitijela koja potpuno inaktiviraju aktivnost FVIII (kinetika tipa I), autoantitijela obično pokazuju složeniju, eksponencijalnu kinetiku (kinetika tipa II). To uključuje početnu brzu inaktivaciju, nakon čega slijedi sporija inaktivacija ili razdoblje ravnoteže, tijekom kojeg se još uvijek može detektirati nešto preostalog FVIII u plazmi bolesnika. Međutim, to ne štiti bolesnike s AHA od teških krvarenja (2,10).

Razine faktora VIII korisne su za predviđanje tijeka bolesti, uključujući brzinu postizanja remisije, težinu krvarenja i općeg preživljavanja (13).

4. Klinička slika

4.1. Tipična klinička prezentacija

Klinička slika stečene hemofilije A obuhvaća nagli i iznenadni početak krvarenja, bilo spontano ili nakon invazivnog postupka, kod osobe koja nema osobnu ili obiteljsku povijest krvarenja. Klinička slika AHA obilježena je krvarenjima različitih stupnjeva ozbiljnosti, od blagih do potencijalno životno ugrožavajućih (4).

Većina tih krvarenja (77,4%) bila je spontana, dok je manje od 10% bilo povezano s traumom, kirurškim zahvatima ili komplikacijama tijekom trudnoće (13).

Obrazac krvarenja koji se javlja u AHA razlikuje se od onog koji se opaža kod nasljedne hemofilije A. Za razliku od nasljedne hemofilije, koja ima veću prevalenciju krvarenja u zglobovima i mišićima, kod AHA je krvarenje pretežno potkožno (Slika 1). Obilni kožni hematomi, teško krvarenje u mišićima, retroperitonealno krvarenje, epistaksa, hematurija, gastrointestinalno krvarenje, pa čak i intracerebralna krvarenja češća su pojava od krvarenja u zglobovima u AHA. Za usporedbu, hematome čine otprilike 70–80% epizoda krvarenja kod bolesnika s nasljednom hemofilijom A (3,13).

Najčešće zahvaćene lokacije u AHA uključuju potkožje i mišiće trbuha, torza i udova. Vrlo često može doći do komplikacija i formiranja velikih i spojenih hematoma. Od posebne zabrinutosti su gastrointestinalna krvarenja, krvarenja nakon kirurških zahvata, intrakranijska krvarenja te sindrom kompartimenta s povezanim neurološkim oštećenjem. Navedeni događaji povezani su s visokom stopom smrtnosti (3).

Krvarenje u mišiće gornjih i donjih ekstremiteta predstavlja veliki izazov jer može dovesti do pritiska na susjedne neurovaskularne strukture, što rezultira sindromom kompartimenta i ozbiljnim oštećenjem. Takva stanja često zahtijevaju hitnu kiruršku intervenciju. Intrakranijsko krvarenje, iako rijetko, obično ima fatalan ishod (4).



Slika 1. Opsežni spontani hematomi u bolesnika sa stečenom hemofilijom (osobna arhiva)

4.2. Klinička prezentacija stečene hemofilije povezane s trudnoćom

Manje od 5% slučajeva AHA povezano je s trudnoćom. AHA se pojavljuje u jednom od 350.000 poroda i obično se manifestira 1-4 mjeseca nakon poroda. Još rjeđe se AHA manifestira tijekom trudnoće (16). Simptomi AHA su raznoliki i variraju u prezentaciji i intenzitetu. Krvarenja su obično potkožna, sluznička ili retroperitonealna, dok je pojava hemartroze vrlo rijetka (1). Do 75% AHA povezanih s trudnoćom javlja se kod primigravidnih žena (17). AHA rijetko komplicira trudnoću, a prognoza je povoljnija.

Stopa smrtnosti je također niža, do 6%. Kada je prenatalni nadzor adekvatan, dijagnoza AHA može se postaviti s aPTV-om kao dio preoperativne pripreme ili ako se pojave blaga krvarenja, procjenom izoliranog produženja aPTV-a (18). Postoje rijetki slučajevi prijenosa inhibitora na fetus u maternici, ali ipak krvarenje u djeteta je izuzetno rijetka pojava (1,19).

5. Dijagnoza

Rani dijagnostički postupak je izazovan. Hitna kontrola hemostaze potrebna je kako bi se smanjili morbiditet i mortalitet. Laboratorijske značajke AHA uključuju: produženo vrijeme aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), smanjenje razine aktivnosti FVIII i prisutnost autoantitijela protiv faktora VIII. Broj trombocita, fibrinogen i protrombinsko vrijeme (PV) su u pravilu urednih vrijednosti u AHA (20).

5.1. Test miješanja

Testiranje započinje s određivanjem aPTV-a jednostavnim, brzim i ekonomičnim testom koji je dostupan u gotovo svakoj bolnici (1). Nedostaci koagulacijskih faktora unutarnjeg puta ili prisutnost inhibitora na te faktore, lupusni antikoagulant (LA) ili neki antikoagulansi (poput heparina), mogu uzrokovati produženi aPTV. Kako bi se razlikovao nedostatak faktora od prisutnosti inhibicijske tvari, mogu se provesti testovi miješanja ako određivanje FVIII nije odmah dostupno (6). Test miješanja aPTV-a uključuje ponovno mjerenje aPTV-a na uzorku koji sadrži plazmu bolesnika i 50% referentne laboratorijske plazme, nakon 2-satne inkubacije na 37 °C. Ako se nakon testa miješanja omjer normalizira, to ukazuje na nedostatak faktora unutarnjeg puta koagulacije. Nasuprot tome ako omjer i dalje ostane abnormalan, bolesnik vjerojatno ima patološke inhibitore koagulacije. Međutim ovaj test nije dovoljan za isključivanje AHA-e, pa je potrebno provesti daljnje ispitivanje (3).

5.2. Određivanje aktivnosti faktora zgrušavanja

Sljedeći korak je određivanje aktivnosti faktora zgrušavanja VIII, IX, XI i XII. AHA se dijagnosticira smanjenom aktivnošću faktora VIII, koja je ispod 50%. Također se mora isključiti stečeni von Willebrandov sindrom, koji je također povezan s krvarenjem i niskim razinama faktora VIII (13). Vrlo niske (<1%) razine faktora VIII povezane su s nižom stopom i dužim vremenom do postizanja remisije te lošijim općim preživljavanjem. Rizik od krvarenja povezan je s razinom faktora VIII (21,22).

5.3 Bethesda test

Inhibitori se procjenjuju korištenjem Bethesda metode. Ova metoda mjeri preostalu količinu FVIII u smjesi kombinirane plazme i plazme bolesnika koja se serijalno razrjeđuje (1:2, 1:4, 1:8, i tako dalje) te se inkubira 2 sata na 37 °C. Kako se razrjeđivanje povećava, povećava se i količina FVIII. Omjer kvantifikacije inhibitora (1,0

BU) je obrnuto proporcionalan vrijednosti razrjeđivanja plazme bolesnika koja omogućuje 50 % inhibicije. Stoga, 1 BU predstavlja količinu inhibitora koja neutralizira 50 % cirkulirajućeg FVIII (2 BU neutralizira 75 %, 3 BU 87,5 %, i tako dalje) (1). AHA se definira prisutnošću neutralizirajućeg inhibitora FVIII $>0,6$ BU/MI i aktivnosti faktora VIII $< 50\%$ (14).

5.3.1. Ograničenja Bethesda testa

Ovaj test ima nekoliko dobro opisanih ograničenja. Prvo, nije potpuno specifičan za inhibitor FVIII, budući da antikoagulantni lijekovi ili LA ponekad mogu izazvati lažno pozitivne rezultate. Drugo, test ovisi o odsustvu aktivnosti FVIII u uzorku i linearnim kinetikama inaktivacije inhibitora. Ovi zahtjevi obično nisu ispunjeni za tip 2 inhibitore koji se često javljaju u AHA. Treće, test je skup jer zahtijeva relativno velike količine normalne bazne plazme i najmanje tri mjerenja aktivnosti FVIII koji trebaju biti obavljani (22).

5.4. Nijmegenski modificirani Bethesda test

Nijmegenski modificirani Bethesda test (NBA) razvijen je kako bi se riješila neka od ograničenja Bethesda testa. Osjetljivost i specifičnost su poboljšane kroz upotrebu normalne plazme s dodatnim puferom i zamjenu razrjeđivačkog pufera inhibitorima slobodnom plazmom bez faktora VIII (23). Nijmegenska modifikacija se koristi ako su razine inhibitora vrlo niske. U ovu metodu se dodaje pufer kako bi se kontrolna plazma održala na fiziološkom pH-u tijekom 2-3 sata i omogućila stabilizaciju FVIII (1).

5.5. ELISA test

ELISA test pruža dopunski, imunološki pristup testiranju na FVIII antitijela (24). Kako bismo bolje procijenili prisutnost inhibitora, idealno bi bilo izmjeriti koncentraciju autoantitijela vezanih za FVIII putem ELISA testa (1). Komercijalni ELISA testovi za anti-FVIII pokazali su se osjetljivima i specifičnima u dijagnosticiranju AHA. Ovi testovi su posebno korisni za razlikovanje anti-FVIII antitijela od LA. Nadalje, ELISA test ima mogućnost određivanja izotipa anti-FVIII antitijela koje nam može dati dodatne važne podatke o samoj prognozi (25).

6. Liječenje

Strategija liječenja kod bolesnika sa stečenom hemofilijom A ima dva glavna cilja. Prvi cilj je odmah kontrolirati i spriječiti krvarenje. Drugi cilj je u potpunosti eliminirati inhibitore i normalizirati aktivnost FVIII, što znači postizanje potpune remisije AHA. U rijetkim slučajevima AHA se može prezentirati bez popratnih simptoma poremećaja krvarenja, pa će tada liječenje biti ograničeno na eliminaciju inhibitora. Pravovremena dijagnoza i odgovarajuće liječenje osnovne bolesti i komorbiditeta mogu povećati šanse za izliječenje (2).

6.1. Hemostatsko liječenje

Iako je liječenje akutnih krvarenja ključni prioritet u skrbi za AHA, nije svaki bolesnik jednako podložan krvarenju. Bolesnici s teškim krvarenjem i smanjenjem hemoglobina zahtijevaju hitno hemostatsko liječenje. Isto tako bolesnici koji su izloženi visokom riziku od krvarenja, kao što su nedavna operacija ili porod, zahtijevaju profilaktičku hemostatsku terapiju kako bi se spriječila pojava krvarenja. U hemostatskom liječenju AHA koriste se aktivirani protrombinski kompleks poput FEIBA (engl. factor eight inhibitor bypass activity), rekombinantni aktivirani faktor VII (rFVIIa), svinjski FVIII, eventualno i visoke doze ljudskog FVIII, te u najnovije vrijeme emicizumab (3).

6.1.1. Rekombinantni aktivirani faktor VII

Rekombinantni aktivirani faktor VII (rFVIIa) je odobren već mnogo godina za liječenje bolesnika s nasljednom i stečenom hemofilijom s inhibitorima, za nedostatak faktora VII te za Glanzmannovu trombasteniju i teško postporođajno krvarenje (13). Višak aktiviranog faktora VII dovodi do naglog stvaranja trombina bez potrebe za faktorom VIII. Budući da je poluživot rFVIIa kratak, obično se dozira s 90 µg/kg tjelesne težine svakih 2 sata. Doze i/ili intervali mogu se modificirati prema kliničkom odgovoru. Podaci iz kliničkih ispitivanja i registra pokazuju da se rFVIIa koristi u većini bolesnika s AHA s visokom stopom uspjeha i niskom stopom povezanih tromboemboličkih komplikacija. Ovo se sredstvo primjenjuje u hitnim situacijama te ima važnu ulogu u zaustavljanju krvarenja i sprječavanju njegovih komplikacija (4).

6.1.2. Aktivirani protrombinski kompleks

Aktivirani protrombinski kompleks poput FEIBA-e koristi se već mnogo godina za liječenje bolesnika s nasljednom i stečenom hemofilijom s inhibitorima. FEIBA sadrži proteine ljudske plazme koji djeluju protiv inhibitora FVIII. Podaci iz kliničkih ispitivanja i registara pokazuju da se FEIBA također često koristi u bolesnika s AHA s visokom stopom uspjeha i niskom stopom tromboemboličkih komplikacija. Međutim postoji niski rizik od potrošne koagulopatije, posebno kod bolesnika s drugim čimbenicima rizika kao što su aktivni karcinom, infekcija, viša dob, trauma, kirurgija, itd. , te se u tom slučaju sumnje na potrošnu koagulopatiju treba pratiti broj trombocita, fibrinogen, D-dimere i antitrombin (13).

6.1.3. Ljudski faktor VIII

Koncentrat ljudskog faktora VIII može se koristiti za kontrolu krvarenja kod bolesnika s AHA, ali njegova učinkovitost je ograničena. Može se razmotriti kod bolesnika s niskim titrima inhibitora (<5 BU). Također se može koristiti u slučaju nedostupnosti drugih lijekova za očuvanje hemostaze (3).

6.1.4. Rekombinantni faktor VIII svinjskog podrijetla

Rekombinantni faktor VIII svinjskog podrijetla (rpFVIII) ima nešto drugačiji slijed aminokiselina od ljudskog faktora VIII, što rezultira različitom antigenskom strukturom. To znači da autoantitijela neće ili će u manjoj mjeri inhibirati ovaj faktor VIII. Čak i kada je koncentracija inhibitora na ljudski FVIII visoka, svinjski faktor VIII može proizvesti detektibilne razine faktora VIII i postići hemostazu kod AHA. Temeljem prospektivne studije provedene na odraslim osobama s ozbiljnim krvarenjem, rekombinirani svinjski faktor VIII odobren je za liječenje krvarenja kod AHA u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi i Europi (4,13).

6.1.5. Emicizumab

Emicizumab je bispecifično monoklonsko antitijelo koje imitira protrombotsku funkciju aktiviranog faktora VIII (FVIIIa) vezivanjem aktiviranog faktora IX i faktora X. Ima značajnu ulogu u profilaktičkom liječenju bolesnika s teškom nasljednom hemofilijom A, bez obzira na prisutnost inhibitora faktora VIII. Najnoviji izvještaji sugeriraju da je glavna klinička indikacija za povoljnu primjenu emicizumaba kod bolesnika s AHA profilaksa, bilo kratkoročna ili dugoročna, koja je usmjerena na sprječavanje krvarenja.

Za razliku od rFVIIa, FEIBA-e, ljudskog FVIII i rpFVIII, primjena emicizumaba je supkutana, što olakšava profilaktičko liječenje kod kuće (26).

6.1.6. Komplikacije hemostatskog liječenja

Direktni štetni učinci hemostatskog liječenja su rijetki, ali procjena ozbiljnosti je opravdana. Tromboza je najopasnija komplikacija. Značajan broj bolesnika s AHA boluje od protrombotičke primarne patologije, stoga je važno pridržavati se preporučene doze i zaustaviti liječenje u pravom trenutku. Posebno treba biti pažljiv kod starijih bolesnika s visokim aterotrombotskim rizikom, rakom ili u postpartalnih žena, tj. kod protrombotičkih stanja. Zbog rijetkosti AHA, nema smjernica za tromboprofilaksu u toj bolesti. Ovo je često problem donošenja odluke zbog toga što bolesnici često imaju trombogene faktore rizika a moraju primiti hemostatsko liječenje za AHA (1). Ako postoji indikacija za antitrombocitne lijekove (npr. povijest infarkta miokarda ili moždanog udara) ili antikoagulanse (npr. atrijska fibrilacija, umjetni srčani zalisci ili venski tromboembolizam), primjena ovih lijekova trebala bi započeti nakon što se razina FVIII vrati na normalne vrijednosti, odnosno prema indikaciji i kliničkoj slici, balansirajući između rizika krvarenja i rizika tromboze (6).

6.2. Imunosupresivna terapija

Nakon što se dijagnosticira AHA, važno je započeti imunosupresivnu terapiju (IST) bez obzira na to postoji li aktivno krvarenje. Cilj je postići remisiju bolesti u što kraćem roku, s obzirom na postojanje rizika od krvarenja sve dok je inhibitor prisutan. Potpuna remisija postiže se kada se razine FVIII vrata u normalne vrijednosti (>50%), te kada nestane anti-FVIII inhibitor. Djelomična remisija definira se kao doseganje razina FVIII od 50% te izostanak krvarenja 24 sata nakon prestanka hemostatskog liječenja (4, 6).

U terapijskom pristupu AHA, često se koriste kortikosteroidi poput prednizona, metilprednizolona ili deksametazona, samostalno ili češće u kombinaciji s drugim lijekovima poput ciklofosfamida ili rituksimaba. Bolesnici koji su primali kombinaciju kortikosteroida i ciklofosfamida/rituksimaba postigli su veći postotak potpune remisije u usporedbi s pacijentima koji su primili samo kortikosteroide. Ovi rezultati ukazuju na važnost kombiniranog pristupa u liječenju AHA radi postizanja boljih ishoda (4).

Kao prva linija terapije koriste se samo kortikosteroidi (prednizon 1 mg/kg p.o. dnevno / alternativno deksametazon, tijekom 3-4 tjedna) ili kombinacija kortikosteroida s

ciklofosfamidom (1-2 mg/kg p.o.) ili s rituksimabom. Prosječno trajanje primjene kortikosteroida za postizanje remisije obično je oko 5 tjedana (razina aktivnosti FVIII vraća se na više od 50 IU/dL) (2).

Rituksimab je monoklonsko antitijelo protiv CD20 koje se veže za stanice koje izražavaju CD20 površni antigen, poput limfocita B stanica. Deplecija B-stanica uz pomoć rituksimaba može biti učinkovita strategija u liječenju autoimunih bolesti poput stečene hemofilije. Ovo je značajno jer B-stanice igraju ključnu ulogu u proizvodnji autoantitijela koja su odgovorna za nastanak ove bolesti (27). Preporučena doza rituksimaba je 375 mg/m² i.v. jednom tjedno tijekom 4 tjedna (28).

Ako navedena terapija ne djeluje nakon 3–5 tjedana, treba razmotriti sljedeće linije terapije. Međunarodne smjernice za AHA predlažu prvo korištenje onog sredstva (ciklofosfamid ili rituksimab) koje nije korišteno u prvoj liniji terapije. Nažalost, postoje vrlo ograničeni podaci o dodatnim opcijama za bolesnike koji ne reagiraju na steroide, rituksimab i ciklofosfamid (29). Ostali lijekovi koji se koriste kao iduća linija terapije su takolimus, ciklosporin, mikofenolat mofetil ili više imunosupresivnih agenasa istovremeno (14).

Pardos-Gea i kolege proveli su prospektivnu studiju na 11 bolesnika s AHA koji su primali inhibitore kalcineurina (takrolimus ili ciklosporin) i kortikosteroide kao prvu liniju terapije. Utvrđeno je poboljšanje kod 10 od 11 bolesnika, s jednim slučajem značajne nuspojave (hipertenzivna progresivna encefalopatija). U slučaju korištenja inhibitora kalcineurina, važno je pažljivo pratiti moguću renalnu toksičnost i hipertenzivne komplikacije, posebno kod starijih bolesnika s AHA (30). Preliminarni podaci iz manjih studija sugeriraju da mikofenolat mofetil također može biti učinkovit u AHA, iako je početni odgovor bio niži u usporedbi s prednizonom i rituksimabom. Mikofenolat mofetil pokazao se uspješnim u održavanju remisiju kod bolesnika s AHA koji prethodno nisu postigli potpuni odgovor na terapiju prve linije (31).

Protokoli indukcije imunološke tolerancije (ITI) s visokim dozama FVIII ispitivani su kod AHA, no njihova učinkovitost uz standardnu imunosupresivnu terapiju nije jasna. Trenutne smjernice ne preporučuju ITI osim ako bolesnik ima teško krvarenje koje ne reagira na terapije prvog izbora za zaustavljanje krvarenja (28).

7.Prognoza

Približno 60-80% bolesnika će odgovoriti na prvu liniju imunosupresivne terapije (kortikosteroidi s ili bez rituksimaba ili ciklofosfamida). Prediktivni čimbenici dobrog ishoda uključuju postizanje potpune remisije, aktivnost faktora VIII veća od 1 IU/dL te titar inhibitora manji od 16 BU prilikom dijagnoze (1).

Relapsi nisu rijetki tijekom postupnog povlačenja kortikosteroida, te se pojavljuju kod 15% bolesnika. Nakon potpunog prestanka imunosupresivne terapije, procjenjuje se da će 25% bolesnika doživjeti relaps s prosječnim vremenom do relapsa od 14 tjedana. S obzirom na stopu relapsa, liječnici bi trebali savjetovati svoje bolesnike da tijekom smanjenja imunosupresije prate povećanje modrica ili druge znakove krvarenja. Optimalna učestalost praćenja aPTV i/ili FVIII razina nakon potpunog oporavka nije jasno definirana. Preporučuje se praćenje kompletne krvne slike, aPTV-a i razine FVIII svaka 2 tjedna tijekom postupnog smanjenja prednizona i odmah nakon povlačenja imunosupresije, te zatim mjesečno tijekom sljedećih tri do šest mjeseci (29). AHA ima značajnu smrtnost, koja se kreće od 6,7% do 38%. Međutim vodeći uzrok smrtnosti u ovoj bolesti nije krvarenje već je infekcija, po svemu sudeći zbog potrebe za imunosupresijom (32).

Pojava recidiva nakon stečene hemofilije povezane s trudnoćom je vrlo rijetka, ali bolesnica ipak treba biti informirana o toj mogućnosti. Stoga ako žena s poviješću AHA povezane s trudnoćom ili postpartalne AHA planira drugu trudnoću, trebala bi biti pod nadzorom specijaliziranog ginekologa i hematologa kako bi se osigurao nadzor nad hemostatskim sustavom radi pravovremenog otkrivanja recidiva inhibitora protiv faktora VIII (1).

8.Zaključak

Stečena hemofilija je rijetka stečena autoimunosna bolest karakterizirana teškim krvarenjem, multimorbidnim bolesnicima, složenom hemostatskom terapijom, diferentnom i skupom hemostatskom terapijom te mogućim trombotskim i infektivnim komplikacijama. Upravo zbog svega navedenog smatra se jednom od najizazovnijih hematoloških bolesti. Važnost rane dijagnoze i liječenja stečene hemofilije ne može se dovoljno naglasiti. Uvid u ovu bolest i pravovremena intervencija ključni su faktori za poboljšanje ishoda liječenja i smanjenje rizika od komplikacija. Razumijevanje simptoma i pravovremeno prepoznavanje AHA omogućuje bržu intervenciju i primjenu odgovarajuće terapije. Samo znanje o bolesti trebalo bi se poboljšati u široj medicinskoj pa i općoj javnosti, jer se AHA može iznenada pojaviti kod inače zdravih ljudi. Znanje o prepoznavanju i liječenju stečene hemofilije A poboljšalo se tijekom posljednjih desetljeća. Dostupni lijekovi, ako se primjenjuju na odgovarajući način, mogu adekvatno kontrolirati krvarenje i dovesti do izlječenja.

9. Zahvale

Prije svega zahvaljujem se izv. prof. dr. sc. Draženu Pulaniću, dr. med. na ukazanom povjerenju te stručnom vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji i prijateljima na neizmjerne podršci, ljubavi i razumijevanju tijekom ovog studiranja.

Također, posebno se želim zahvaliti svojoj kolegici Tei bez čije podrške, pomoći i prijateljstva, studiranje ne bi bilo tako posebno i ispunjeno nezaboravnim trenucima.

10.Literatura

1. García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Acquired hemophilia. *Gac Med Mex.* 2020;156(1):67-77. English. doi: 10.24875/GMM.19005469.
2. Windyga J, Baran B, Odnoczek E, Buczman A, Drews K, Laudanski P, et al. Treatment guidelines for acquired hemophilia A. *Ginekol Pol.* 2019;90(6):353-364. doi: 10.5603/GP.2019.0063.
3. Zanon E. Acquired Hemophilia A: An Update on the Etiopathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jan 23;13(3):420. doi: 10.3390/diagnostics13030420.
4. Marino R. Acquired Hemophilia A: Bleeding Pattern and Hemostatic Therapeutic Strategies. *Medicina (Kaunas).* 2023 Sep 28;59(10):1739. doi: 10.3390/medicina59101739.
5. Dolan G, Benson G, Bowyer A, Eichler H, Hermans C, Jiménez-Yuste V, et al. Principles of care for acquired hemophilia. *Eur J Haematol.* 2021 Jun;106(6):762-773. doi: 10.1111/ejh.13592. Epub 2021 Mar 18
6. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020 Jul;105(7):1791-1801. doi: 10.3324/haematol.2019.230771
7. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017 Jul;92(7):695-705. doi: 10.1002/ajh.24777.
8. Pavlova A, Zeitler H, Scharrer I, Brackmann HH, Oldenburg J. HLA genotype in patients with acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2010;16:107–112.
9. Haider MZ, Anwer F. Acquired Hemophilia. 2022 Dec 13. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.*
10. Franchini, M. Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am. J. Hematol.* 2006, 81, 768–773.
11. Constantinescu C, Jitaru C, Pasca S, Dima D, Dirzu N, Coriu D, et al. Unexplained hemorrhagic syndrome? Consider acquired hemophilia A or B. *Blood Rev.* 2022 May;53:100907. doi: 10.1016/j.blre.2021.100907. Epub 2021 Nov 10.

12. Von Depka M. NovoSeven: mode of action and use in acquired haemophilia. *Intensive Care Med.* 2002 Oct;28 Suppl 2:S222-7. doi: 10.1007/s00134-002-1469-1.
13. Knöbl P. Prevention and Management of Bleeding Episodes in Patients with Acquired Hemophilia A. *Drugs.* 2018 Dec;78(18):1861-1872. doi: 10.1007/s40265-018-1027-y.
14. Mazzucconi MG, Baldacci E, Ferretti A, Santoro C. Acquired Haemophilia A: An Intriguing Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020 Jul 1;12(1):e2020045. doi: 10.4084/MJHID.2020.045.
15. Tieu P, Chan A, Matino D. Molecular Mechanisms of Inhibitor Development in Hemophilia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020 Jan 1;12(1):e2020001. doi: 10.4084/MJHID.2020.001.
16. Ejaz A, O'Doherty C, Sharpley FA, Curry N, Shapiro S, Desborough MJR. Acquired haemophilia A diagnosed during pregnancy. *Obstet Med.* 2023 Mar;16(1):56-58. doi: 10.1177/1753495X211049987. Epub 2021 Nov 29
17. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Marco P. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG.* 2012; 119:1529-1537
18. Lulla RR, Allen GA, Zakarija A, Green D. Transplacental transfer of postpartum inhibitors to factor VIII. *Haemophilia.* 2010;16:14-17.
19. Azam K, Batool Z, Malik A, Chaudhry M, Abdullah M. Postpartum-Acquired Hemophilia A Presenting as Hemoperitoneum: A Case Report. *Cureus.* 2020 Dec 1;12(12):e11817. doi: 10.7759/cureus.11817.
20. El Demerdash DM, Ayad A, Tawfik N. Acquired hemophilia A (AHA): underreported, underdiagnosed, undertreated medical condition. *Egypt J Intern Med.* 2022;34(1):12. doi:10.1186/s43162-021-00074-9
21. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A(AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood.* 2015;125:1091–7.
22. Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Göttl U, Eichler H, Stephan B, Scholz U, et al. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTHAH 01/2010 study. *J Thromb Haemost.* 2016;14:940–7.

23. Verbruggen B. Diagnosis and quantification of factor VIII inhibitors. *Haemophilia*. 2010 May;16(102):20-4. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01924.x. Epub 2009 Feb 18.
24. Batty P, Moore GW, Platton S, Maloney JC, Palmer B, Bowles L, et al. Diagnostic accuracy study of a factor VIII ELISA for detection of factor VIII antibodies in congenital and acquired haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2015 Oct;114(4):804-11. doi: 10.1160/TH14-12-1062.
25. Odnoczko E. Laboratory work-up of acquired hemophilia A. *J. Transf. Med.* 2022; 15: 38–42
26. Pasca S, Zanon E, Mannucci PM, Peyvandi F. Emicizumab in acquired hemophilia A: pros and cons of a new approach to the prevention and treatment of bleeding. *Blood Transfus*. 2023 Nov 7;21(6):549-556. doi: 10.2450/2023.0247-22
27. Remington T, Smith S. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Aug 23;8(8):CD011907. doi: 10.1002/14651858.CD011907.
28. Ghozlan I, Mounach A, Ghazi M, Kherrab A, Niamane R. Targeting Acquired Hemophilia A with Rheumatoid Arthritis by a Rituximab Shot: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep*. 2018 May 21;19:582-588. doi: 10.12659/AJCR.908854.
29. Pishko AM, Doshi BS. Acquired Hemophilia A: Current Guidance and Experience from Clinical Practice. *J Blood Med*. 2022 May 11;13:255-265. doi: 10.2147/JBM.S284804.
30. Pardos-Gea J, Altisent C, Parra R, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. Acquired haemophilia A. First line treatment with calcineurin inhibitors and steroid pulses: a 10-year follow-up study. *Haemophilia*. 2012;18(5):789–793. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02772.x
31. Obaji S, Rayment R, Collins PW. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy in acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2019;25(1):e59–e65. doi: 10.1111/hae.13658
32. Schep SJ, van Dijk WEM, Beckers EAM, Meijer K, Coppens M, Eikenboom J, et al. Treatment of acquired hemophilia A, a balancing act: results from a 27-year Dutch cohort study. *Am J Hematol*. 2021;96(1):51–59. doi: 10.1002/ajh.26009

11. Životopis

Rođena sam 21. ožujka 2000. u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje završila sam u Osnovnoj školi Rudeš u Zagrebu. Nakon toga, 2013. godine sam upisala VII. Gimnaziju u Zagrebu. Nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja, upisala sam Medicinski fakultet. Aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno njemačkim i talijanskim jezikom.