Nabyta hemofilia A u pacjenta z chorobą nowotworową

Acquired haemophilia A in a patient with neoplastic disease

prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska[1], lek. Witold Krüger[1], lek. Mariola Bober[1], lek. Sławomir Jurek[2]

[1] Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu
Ordynator Oddziału: prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska

[2] Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga

For non-commercial use only

STRESZCZENIE

Nabyta hemofilia A (NH) jest rzadko występującą chorobą autoimmunologiczną związaną z pojawieniem się autoprzeciwciał neutralizujących czynnik krzepnięcia VIII. Objawia się ona nagłym wystąpieniem ciężkiej, nieraz zagrażającej życiu skazy krwotocznej u pacjenta bez podobnych zaburzeń w przeszłości i bez rodzinnego obciążenia skazą krwotoczną. Około 12% przypadków NH występuje w związku z chorobą nowotworową, z czego 2/3 stanowią guzy lite.

Autorzy przedstawiają przypadek 67-letniego chorego z NH, u którego powikłania krwotoczne leczono preparatami omijającymi etap czynnika VIII – aktywowanym kompleksem czynników zespołu protrombiny (aPCC, FEIBA) i rekombinowanym aktywnym czynnikiem VII (rVIIa, NovoSeven). Pomimo wieloliniowego leczenia immunosupresyjnego nie udało się wyeliminować inhibitora czynnika VIII. W 8. roku obserwacji doszło do nasilenia krwawień i wystąpiły ciężkie krwotoki z przewodu pokarmowego. W tomografii komputerowej stwierdzono zmianę rozrostową jelita czczego z przerzutami do wątroby. Podobny obraz stwierdzono śródoperacyjnie. Chory został poddany resekcji jelita cienkiego w osłonie preparatów omijających. Po zabiegu pozostawał w stanie ciężkim, wymagał licznych toczeń koncentratu krwinek czerwonych i preparatów omijających. Tydzień po pierwszym zabiegu wykonano kolejną laparotomię, z powodu podejrzenia krwawienia do jamy otrzewnej. Pacjent zmarł z powodu nagłego zatrzymania krążenia. W badaniu histopatologicznym w usuniętym jelicie stwierdzono naciek rozlanego chłoniaka nieziarniczego o nieokreślonym typie. Przyżyciowe ustalenie rozpoznania było trudne, gdyż we krwi obwodowej ani w szpiku nie stwierdzono zmian typowych dla chłoniaka, węzły chłonne nie były powiększone (poza nieznacznie powiększonymi, stabilnymi w badaniu kontrolnym węzłami chłonnymi w śródpiersiu), nie występowała splenomegalia. Trudne było również wcześniejsze ustalenie właściwej przyczyny krwawień z przewodu pokarmowego. Krwawienia śluzówkowe należą do typowych objawów NH, poza tym u pacjenta kolonoskopowo stwierdzano liczne duże uchyłki i objawy krwawienia ze śluzówki jelita grubego.

Prezentowany przypadek NH ma na celu zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia tego rzadkiego schorzenia w związku z chorobą nowotworową, a także na trudności i ograniczenia w diagnostyce zmian nowotworowych u pacjentów z NH spowodowane współistniejącymi ciężkimi i trudno poddającymi się leczeniu zaburzeniami hemostazy. Wszelkie inwazyjne zabiegi u chorych z NH obarczone są dużym ryzykiem krwawień, których nierzadko nie udaje się opanować pomimo stosowania obu preparatów omijających.

SŁOWA KLUCZOWE: nabyta hemofilia, skaza osoczowa, choroba nowotworowa

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 12:42,08

ABSTRACT

Acquired haemophilia A (AH) is a rare autoimmune disorder caused by inhibitory antibodies against coagulation factor VIII and characterized by spontaneous hemorrhage in patients with no previous personal or family history of bleeding. Morbidity and mortality are high, primarily because of bleeding and adverse effects of immune therapy. In about 12% of cases AH is secondary to malignancy, with two-thirds of associated malignancy being solid tumors.

Authors present a case of a 67-year-old patient with AH who experienced several bleeding episodes, which were treated with factor VIII "by-passing agents" including activated prothrombin complex concentrates (aPCC, FEIBA) and recombinant activated factor VIIa (rVIIa, NovoSeven). The patient was resistant to many inhibitor eradication procedures. In the 8th year of follow-up severe gastrointestinal bleeding episodes occurred, diagnosed as due to small intestine tumor with hepatic metastases. The two surgical procedures have been performed, but the patient died in the postoperative period due to cardiac arrest. The postmortem histopathological examination of the small intestine tumor revealed non-Hogdkin lymphoma. The purpose of this report is to increase awareness of the possibility of AH as the reason of bleeding in patients with malignancy as well as to stress, that all invasive procedures in AH are burdened with a high risk of complications which include fatal bleedings despite adequate administration of factor VIII by-passing agents.

KEY WORDS: acquired haemophilia, haemorrhagic diathesis, neoplastic disease

For non-commercial use only

WSTĘP

Diagnostyka i leczenie choroby nowotworowej u pacjentów z osoczową skazą krwotoczną stanowi jeden z bardziej skomplikowanych problemów współczesnej medycyny. Trudności wynikają z konieczności zapewnienia w takiej sytuacji prawidłowej hemostazy dla przeprowadzenia inwazyjnych zabiegów diagnostycznych i leczenia operacyjnego, mogą być także spowodowane wystąpieniem, pod wpływem chemioterapii, małopłytkowości zwiększającej ryzyko krwotoczne. Z problemem tym spotykamy się coraz częściej, gdyż czas życia chorych na wrodzoną hemofilię wydłużył się z ok. 40 lat w latach 70. ubiegłego wieku do 60–70 lat obecnie [1]. Coraz więcej pacjentów z hemofilią ma ponad 65 lat, co wiąże się, podobnie jak w populacji ogólnej, ze zwiększeniem zachorowalności na nowotwory. Najczęstszymi nowotworami u chorych na wrodzoną hemofilię są: związane z zakażeniem HIV chłoniaki i rak wątrobowokomórkowy, będący powikłaniem marskości wątroby u zakażonych HCV. W Polsce obecność RNA wirusa zapalenia wątroby typu C stwierdzono u 77,3% starszych pacjentów z hemofilią, którzy przed 1991 r. otrzymywali dożylnie świeżo mrożone osocze, krioprecypitat lub krew. Obecność antygenu HBs wykryto u 9% tych pacjentów [2]. Wykazano ponadto, że inne nowotwory, niezwiązane z infekcją wirusową, były przyczyną 8–16% zgonów w grupie ponad 2700 chorych na hemofilię, HIV-ujemnych, odsetek ten jest mniejszy niż w populacji ogólnej [3].

Przygotowanie chorych na wrodzone skazy krwotoczne do inwazyjnych zabiegów niezbędnych w leczeniu choroby nowotworowej jest obecnie możliwe dzięki dostępności koncentratów czynników krzepnięcia do leczenia substytucyjnego. Niedawno ukazały się wytyczne diagnostyki i leczenia hemofilii, a także rzadkich niedoborów osoczowych czynników krzepnięcia uwzględniające opiekę okołooperacyjną w przypadku tych chorych [4, 5]. Warunkiem sukcesu jest jednak ścisła współpraca lekarzy specjalności zabiegowych z hematologiem.

Znacznie trudniejszym problemem jest nagłe wystąpienie skazy krwotocznej niezwiązanej z uchwytnymi czynnikami wywołującymi u pacjenta bez podobnych zaburzeń w przeszłości i bez rodzinnego obciążenia skazą krwotoczną. Jedną z przyczyn takiego obrazu chorobowego jest nabyta hemofilia A (NH). NH należy do chorób autoimmunologicznych – jest ona spowodowana wytworzeniem się autoprzeciwciał skierowanych przeciw czynnikowi krzepnięcia VIII, które wiążą się z czynnikiem VIII, upośledzając jego funkcję hemostatyczną (inhibitor czynnika VIII). Według niedawno opublikowanego rejestru NH, opracowanego przy udziale 117 ośrodków z 13 krajów europejskich (EACH2, *European Acquired Haemophilia Registry*), obejmującego 501 pacjentów, roczna zachorowalność na tę chorobę wynosi 1,34–1,48 na milion, ale w grupie wiekowej ≥ 85 lat osiąga 14,7 na milion [6]. U ok. 52% chorych NH miała charakter idiopatyczny, u 11,8% wystąpiła w przebiegu choroby nowotworowej (2/3 stanowiły guzy lite), u 11,6% współistniała inna choroba autoimmunologiczna (najczęściej reumatologiczne zapalenie stawów), 8% zachorowań wiązało się z ciążą, a w pozostałych przypadkach wystąpienie NH łączono przyczynowo z toczeniem preparatów krwiopochodnych, stosowaniem leków lub zakażeniami. W rejestrze EACH2 nasilenie krwawień określono jako ciężkie u 70,3% chorych, przy czym w 77,4% były to krwawienia samoistne, u 8,4% – po urazach,

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 12:42,08

a u 8,2% chorych – krwawienia pooperacyjne. Najczęściej dochodziło do krwawień skórnych (53,2%), wylewów domięśniowych lub pozaotrzewnowych (50,2%) i śluzówkowych (31,6%). W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii wylewy dostawowe zdarzały się rzadko (4,9%), wylewy do centralnego układu nerwowego wystąpiły u 1,1% pacjentów [6].

Najważniejszym objawem w laboratoryjnej diagnostyce NH jest izolowane, zwykle 2–3-krotne przedłużenie APTT, pozostałe przesiewowe testy krzepnięcia (liczba płytek krwi, czas krwawienia lub czas okluzji w aparacie PFA-100, czas protrombinowy, czas trombinowy) są prawidłowe. Dalszym etapem diagnostyki NH jest wykonanie testu mieszanego osocza – dodanie prawidłowego osocza do osocza pacjenta nie powoduje istotnego skrócenia APTT, gdyż przeciwciała skierowane przeciw czynnikowi VIII zawarte w osoczu pacjenta neutralizują czynnik VIII pochodzący z osocza prawidłowego. Odmienny wynik testu mieszanego osocza uzyskuje się w skazach krwotocznych związanych z niedoborem czynnika krzepnięcia, np. we wrodzonej hemofilii – dodanie prawidłowego osocza do osocza pacjenta uzupełnia deficytowy czynnik i powoduje skrócenie APTT. Ostateczne rozpoznanie NH ustala się na podstawie wykazania obniżonej aktywności czynnika VIII (zwykle 0–15%) oraz określenia miana inhibitora czynnika VIII w jednostkach Bethesda (j.B.). Za aktywność wynoszącą 1 j.B. przyjmuje się miano inhibitora, który powoduje obniżenie aktywności czynnika VIII o 50% w mieszaninie z osoczem prawidłowym. Krew do badań specjalistycznych (aktywność czynnika VIII, miano inhibitora) należy pobrać przed toczeniem preparatów krwiopochodnych, które mogą maskować obecność inhibitora i uniemożliwić ustalenie właściwego rozpoznania [7].

W leczeniu krwawień w NH stosuje się preparaty omijające etap czynnika VIII – rekombinowany aktywny czynnik VII (rVIIa, NovoSeven) i aktywowany koncentrat czynników zespołu protrombiny (aPCC, FEIBA). Toczenia świeżo mrożonego osocza są nieskuteczne. Koncentrat czynnika VIII można podawać w dużych dawkach tylko pacjentom z mianem inhibitora < 5 j.B., pod warunkiem uzyskania aktywności czynnika VIII > 30% w osoczu po toczeniu. Leczenie NH jest znacznie trudniejsze i często mniej efektywne niż wrodzonej hemofilii, gdyż nie ma jak dotąd możliwości laboratoryjnej kontroli skuteczności zastosowanych preparatów omijających, a ich dawkowanie ustala się tylko na podstawie obrazu klinicznego. Trwają badania przydatności testu generacji trombiny w monitorowaniu leczenia preparatami omijającymi, ale wymaga on jeszcze udoskonalenia i standaryzacji.

Ważnym celem leczenia NH jest eliminacja inhibitora czynnika VIII. W tym celu stosuje się leki immunosupresyjne (prednizon z cyklofosfamidem, azatioprynę, cyklosporynę, dożylne immunoglobuliny lub winkrystynę). W przypadkach opornych próbowano podawać rytuksymab w monoterapii albo w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub z prednizonem. Inną możliwością jest łączne podawanie antygenu (koncentrat czynnika VIII) z lekami immunosupresyjnymi (metyloprednizolon z endoksanem) wg protokołu Budapeszt [8]. Z rejestru EACH2 wynika, że stabilną eliminację inhibitora uzyskano u 67% spośród 477 pacjentów w przebiegu leczenia glikokortykosteroidem z cyklofosfamidem. Leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z glikokortykosteroidem lub cyklofosfamidem pozwoliło uzyskać remisję u 64% chorych, stosowanie rytuksymabu w monoterapii dało gorsze wyniki – 42%, a glikokortykosteroidu w monoterapii – 48% remisji. U ok. 30% pacjentów z NH nie udaje się wyeliminować inhibitora (6).

OPIS PRZYPADKU

Pacjent (l. 67), leczony niesystematycznie w poradni hematologicznej od 2004 r. z rozpoznaniem NH (aktywność czynnika VIII 0%, miano inhibitora 5,6 j.B.), początkowo bez objawów skazy krwotocznej. W celu eliminacji inhibitora stosowano prednizon, a od maja 2008 r. do kwietnia 2009 r. cyklofosfamid (leczenie to przerwano z powodu wystąpienia przemijającej agranulocytozy). Ponadto w wywiadzie występowały nadciśnienie tętnicze i stabilna dusznica bolesna.

Został on przyjęty w czerwcu 2010 r. z powodu niewielkiej niedokrwistości normocytowej (7,9 mmol/l), przyspieszenia OB do 90 mm/h i hepatomegalii (prawy płat 168 mm w obrazie USG). Nadal utrzymywały się laboratoryjne wykładniki NH (APTT 60 s, czynnik VIII 1,5%, inhibitor czynnika VIII 2,5 j.B.); wykluczono wirusowe zapalenie wątroby typu B i C, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, stwierdzono obecność białka monoklonalnego IgG 25,3 g/l w surowicy, łańcuch κ w surowicy 7,8 g/l, κ w moczu 7,3 mg/l, wolne łańcuchy κ w surowicy 16,2 mg/l. W ocenie cytologicznej szpiku 9% plazmocytów. Rozpoznano łagodną gammapatię monoklonalną.

W sierpniu 2010 r. u chorego wystąpił wylew podskórny w obrębie podudzia, leczony skutecznie preparatem FEIBA. W badaniu kontrolnym w listopadzie 2010 r. obraz krwi był prawidłowy, poza niewielką niedokrwistością (Hb 8,1 mmol/l), stężenie IgG zmniejszyło się do 23,3 g/l, w biopsji szpiku stwierdzono tylko 2,5% plazmocytów, w trepanobiopsji – 10%, miano inhibitora czynnika VIII wzrosło do 92,8 j.B. Pacjent czuł się dobrze i nie zgłaszał się do poradni hematologicznej.

W czerwcu 2011 r. u pacjenta wystąpiło masywne krwawienie z przewodu pokarmowego ze spadkiem stężenia hemoglobiny do 3,1 mmol/l. Kolonoskopowo udało się ocenić tylko odcinek jelita grubego do zgięcia śledzionowego – stwierdzono liczne, duże uchyłki oraz liczne wybroczyny podśluzówkowe na szczytach fałdów jelita. We wlewie kontrastowym zwracały uwagę mnogie

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 12:42,08

uchyłki w całym jelicie grubym. Obraz gastroskopii i rektoskopii – w normie. Tomografia komputerowa nie wykazała zmian w narządach jamy brzusznej. Pojedyncze owalne węzły chłonne do 15–16 mm, o regularnych zarysach, wzdłuż oskrzeli głównych w klatce piersiowej. APTT wynosił 95 s, aktywność czynnika VIII < 1%, miano inhibitora czynnika VIII wzrosło do 563 j.B. Krwawienie z przewodu pokarmowego udało się opanować dzięki zastosowaniu preparatów NovoSeven i FEIBA. Na podstawie oceny białkowej, cytologicznej i immunocytometrycznej szpiku, trepanobiopsji i prawidłowego obrazu kośćca w rezonansie magnetycznym utrzymano rozpoznanie łagodnej gammapatii monoklonalnej. W celu eliminacji inhibitora zastosowano azatioprynę. Epizody krwawienia z przewodu pokarmowego powtórzyły się w sierpniu i w październiku 2011 r. – wiązano je z zaawansowaną uchyłkowatością przewodu pokarmowego i z NH. Miano inhibitora czynnika VIII obniżyło się do 51,2 j.B., co prawdopodobnie było skutkiem leczenia azatiopryną. W styczniu 2012 r. pacjent został ponownie hospitalizowany z powodu niedokrwistości pokrwotocznej (Hb 4,6 mmol/l) z prawidłową liczbą leukocytów i płytek krwi. Utrzymywały się laboratoryjne wykładniki NH: APTT 127 s, czynnik VIII < 1%, miano inhibitora czynnika VIII 67,2 j.B. W kontrolnym obrazie tomografii komputerowej jamy brzusznej uwidoczniono pogrubienie ścian jelita czczego na długości 9 cm, z zatarciem obrysów zewnętrznych ścian jelita i naciekaniem otaczającej tkanki tłuszczowej, oraz dwie okrągłe zmiany hipodensyjne o średnicy 2,3 cm i 2,6 cm w wątrobie. Opisujący radiolog interpretował ten obraz jako zmianę rozrostową jelita czczego z przerzutami do wątroby. Gastroskopia nie wykazała zmian chorobowych, od kolonoskopii odstąpiono ze względu na duże ryzyko perforacji uchyłka. Konsultujący onkolog zalecił pobranie wycinka celem ustalenia typu histopatologicznego guza albo wykonanie radykalnego zabiegu operacyjnego. W przygotowaniach do zabiegów inwazyjnych zadecydowano o próbie eradykacji inhibitora wg schematu Budapeszt, jednak okazała się ona nieskuteczna (miano inhibitora czynnika VIII 51,9 j.B.). Utrzymywało się przewlekle krwawienie z przewodu pokarmowego, wymagające stosowania preparatów omijających w maksymalnych dawkach. Z powodu konieczności leczenia operacyjnego pacjenta skierowano do Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

W trakcie pobytu tam utrzymano dotychczasowe leczenie przeciwkrwotoczne – podawano aPCC 100 j./kg m.c. co 12 h. Wykonano oznaczenie miana inhibitora (35 j.B./ml) i zaplanowano kolejną próbę eliminacji inhibitora – tym razem zdecydowano o podaniu rytuksymabu. Niestety, w 5. dobie hospitalizacji doszło do masywnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, powikłanego wstrząsem krwotocznym. Chorego umieszczono na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, gdzie po ustabilizowaniu jego stanu wykonano pilną gastroskopię. W badaniu nie znaleziono źródła krwawienia w żołądku ani w dwunastnicy, opisano natomiast napływ krwi z jelita cienkiego. Wykonano pilną laparotomię, w trakcie której wykonano resekcję jelita cienkiego. Podczas zabiegu stwierdzono naciek nowotworowy krezki oraz 3 ogniska przerzutowe w wątrobie. Nie obserwowano nadmiernego krwawienia. W ciągu kilku kolejnych dni pacjent pozostawał w stanie ciężkim, wymagał licznych toczeń koncentratu krwinek czerwonych i preparatów omijających. Z powodu podejrzenia krwawienia do jamy otrzewnej tydzień po pierwszym zabiegu wykonano kolejną laparotomię. Pacjent zmarł z powodu nagłego zatrzymania krążenia. W badaniu histopatologicznym w usuniętym jelicie stwierdzono naciek rozlanego chłoniaka nieziarniczego o nieokreślonym typie.

PODSUMOWANIE

W przedstawionym przypadku nabyta hemofilia została rozpoznana 8 lat przed pojawieniem się objawów choroby nowotworowej. Przy tak długim odstępie czasowym trudno ustalić, czy istnieje bezpośredni związek między obiema chorobami.

Rozpoznanie rozlanego chłoniaka nieziarniczego ustalono dopiero post mortem w badaniu histopatologicznym pobranego wycinka jelita. Przyżyciowe ustalenie rozpoznania było trudne, gdyż nie stwierdzono zmian typowych dla chłoniaka we krwi obwodowej ani w szpiku, obwodowe węzły chłonne nie były powiększone, nie było powiększenia węzłów chłonnych w jamie brzusznej ani splenomegalii, a rozmiar nieznacznie powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu nie uległ zmianie w kolejnym badaniu tomograficznym. Jedynym niepokojącym odchyleniem była obecność białka monoklonalnego klasy IgG κ, którą ze względu na stosunkowo niewielkie i stabilne stężenie interpretowano jako gammapatię monoklonalną. Nie było zmian kostnych wykrywalnych w obrazie rezonansu magnetycznego.

Trudne było również wcześniejsze ustalenie właściwej przyczyny krwawień z przewodu pokarmowego. Krwawienia śluzówkowe należą do typowych objawów NH, poza tym u pacjenta stwierdzono kolonoskopowo liczne duże uchyłki i objawy krwawienia ze śluzówki jelita grubego.

Wszystkie zabiegi inwazyjne u chorych z NH wiążą się z dużym ryzykiem krwawień, których nierzadko nie udaje się opanować pomimo stosowania obu preparatów omijających – NovoSeven i FEIBA w monoterapii albo w leczeniu skojarzonym. Dlatego należy bardzo wnikliwie rozważyć wskazania do nawet niewielkich zabiegów wiążących się z przerwaniem ciągłości tkanek. Duże krwiaki mogą się utworzyć po zastrzyku domięśniowym, punk-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 12:42,08

cji szpiku lub biopsji narządowej. Zagrożeniem życia z powodu niemożliwych do opanowania krwawień jest w NH każdy zabieg operacyjny. Dlatego w przedstawionym przypadku dążono do eradykacji inhibitora czynnika VIII, co się niestety nie udało, podobnie jak u 30% chorych włączonych do rejestru EACH2 [6].

Prezentowany przypadek NH ma na celu zwrócenie uwagi na możliwość wystąpienia tego rzadkiego schorzenia w związku z chorobą nowotworową, a także na trudności i ograniczenia w diagnostyce zmian nowotworowych u pacjentów z NH spowodowane współistniejącymi ciężkimi i trudno poddającymi się leczeniu zaburzeniami hemostazy. W przeciwieństwie do wrodzonej hemofilii wszelkie inwazyjne zabiegi u chorych z NH obarczone są dużym ryzykiem krwawień, których nierzadko nie udaje się opanować pomimo stosowania obu preparatów omijających – NovoSeven i FEIBA w monoterapii albo w leczeniu skojarzonym.

Piśmiennictwo

1. Darby S., Kan S.W., Spooner R.J. et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with haemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 2007; 110: 815-825.
2. Windyga J., Grabarczyk P., Stefańska E. et al.: Częstość zakażeń HCV, HBV i HIV u chorych na ciężką hemofilię w Polsce: porównanie chorych urodzonych przed i po 1991 r. Przegl. Epidemiol. 2008; 62: 415-423.
3. Miesbach W., Seifried E.: Does haemophilia influence cancer-related mortality in HIV-negative patients? Haemophilia 2011; 17: 55-60.
4. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. et al.; w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów: Zasady postępowania w hemofilii A i B. Acta Haematol. Pol. 2008; 39: 537-564.
5. Zawilska K., Chojnowski K., Klukowska A. et al.; w imieniu Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów: Polskie zalecenia postępowania w rzadkich niedoborach osoczowych czynników krzepnięcia. Hematologia [w druku].
6. Knoebl P., Marco F., Baudo P. et al.: Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). J. Thromb. Haemost. 2012; 10: 622-631.
7. Windyga J.: Nabyta hemofilia. J. Transf. Med. 2010; 4: 131-132.
8. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. et al.; w imieniu Grupy Roboczej ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów: Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A. Medycyna Praktyczna 2011; 10: 42-51.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Krystyna Zawilska
Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych,
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu
ul. Szkolna 8/12, 61-833 Poznań
tel.: (61) 858-56-36, fax: (61) 618-76-11
e-mail: k.zawilska@interia.pl

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 03.08.2025; 12:42,08