

Krwotok pooperacyjny u chorej z pęcherzycą liściastą i niezdiagnozowaną nabytą hemofilią A

Uncontrolled postoperative bleeding in woman with pemphigus and undiagnosed acquired haemophilia A

Magdalena Górską-Kosicka^{1, 2}, Piotr Paluszkiewicz³,
 Dorota Krasowska⁴, Anna Dmoszyńska², Jerzy Windyga¹

¹Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Lublin

³Pododdział Chirurgii Przewodu Pokarmowego, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej,
 Katedra i Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁴Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Streszczenie

Nabyta hemofilia A (AHA) jest skazą krwotoczną wywołaną przez nagłe pojawienie się przeciwciał przeciw czynnikowi krzepnięcia VIII u osoby z negatywnym wywiadem w kierunku zaburzeń krzepnięcia krwi. W obrazie klinicznym choroby dominują wynaczynienia krwi, które prowadzą do zgonu nawet w 22% przypadków. Pacjentka w wieku 55 lat z rozpoznaniem pęcherzycy liściastej była hospitalizowana z powodu nasilenia zmian skórnych, pod postacią sączących się nadżerek z tendencją do erytdermii. W trakcie hospitalizacji obserwowano znaczne pogorszenie stanu ogólnego, narastanie niedokrwistości, silne bóle brzucha oraz wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji. W badaniu tomografii komputerowej stwierdzono obecność rozległych krwiaków w obrębie jamy otrzewnej oraz przestrzeni zaotrzewnowej. Chorej przetoczono świeżo mrożone osocze (FFP) i poddano ją zabiegowi chirurgicznej ewakuacji krwiaków. Dodatkowo w trakcie zabiegu usunięto torbiel jajnika oraz śledzionę z powodu krwawienia w lewej okolicy podprzeponowej. W okresie pooperacyjnym obserwowano uporczywe krwawienie z rany pooperacyjnej mimo codziennych transfuzji FFP. Podejrzenie nabytej hemofilii A potwierdzono, oznaczając aktywność czynnika VIII (20 jm./dl) i stwierdzając obecność inhibitora czynnika VIII w mianie 1,8 jB./ml. Zastosowano rekombinowany aktywny czynnik VII (rFVIIa) i rozpoczęto leczenie immunosupresyjne. Podczas zmniejszania dawki rFVIIa obserwowano nawrót krwawienia. Chora otrzymywała koncentraty omijające inhibitor łącznie przez 39 dni. W trakcie terapii rozpoznano zewnętrzną przetokę moczową oraz obserwowano przetrwałe krwiaki o podobnej lokalizacji i rozmiarze, jak wyjściowo. Po 6 tygodniach leczenia immunosupresyjnego wyeliminowano inhibitor, a chorą poddano operacjom chirurgicznym, których celem było usunięcie zhemolizowanych krwiaków oraz rekonstrukcja pęcherza moczowego. W okresie okołoperacyjnym nie obserwowano skłonności do nadmiernych krwawień. Podsumowując, u chorego z obrazem niewyjaśnionej skazy krwotocznej nie należy przeprowadzać żadnych procedur inwazyjnych. W przypadku rozpoznania AHA zabiegi chirurgiczne, o ile to możliwe, należy odłożyć do czasu wyeliminowania inhibitora.

Słowa kluczowe: nabyta hemofilia A, inhibitor czynnika VIII, rekombinowany aktywny czynnik VII

Hematologia 2013; 4, 1: 71–75

Adres do korespondencji: Magdalena Górską-Kosicka, Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel.: 22 34 96 108, faks: 22 34 96 159, e-mail: magdagorska@tlen.pl

Abstract

Acquired haemophilia A (AHA) is caused by sudden appearance of autoantibodies against factor VIII (FVIII). The disease presents with severe or life-threatening haemorrhage in patients with no personal history of bleeding. The mortality in AHA patients is estimated at even 22%. A 55-year-old female was admitted to the local hospital due to exacerbation of pemphigus foliaceus. After admission she presented rapid deterioration of general condition. Laboratory tests revealed rapidly increasing anaemia and prolongation of activated partial thrombin time (APTT). Truncal CT-scan showed extensive haematomas localized intra-abdominally as well as within left iliac and obturator muscles. The patient received fresh frozen plasma (FFP) followed by surgical intervention. Additionally, an ovarian cyst was removed. Due to unlocalized intraoperative bleeding from left subphrenic area a formal splenectomy was performed. The uncontrolled bleeding from postoperative wound was observed after surgery. Daily FFP transfusions did not reduce blood loss and the APTT was not corrected. Detailed hematological tests revealed decreased factor VIII activity to 20 IU/dl and the presence of antibodies against factor VIII in the titer of 1.8 BU/ml. The AHA was diagnosed. To control the bleeding recombinant FVIIa was used successfully. Synchronously, the immunosuppressive treatment was administered. Due to recurrent bleeding the treatment with by-passing agents was continued for 39 days. During therapy urinary cutaneous fistula was observed. In the control CT-scan a persistent intraabdominal and intramuscular haematomas were presented (localized similarly as before the treatment). Six weeks of immunosuppressive therapy eradicated the FVIII inhibitor. After eradication of FVIII inhibitor a surgical bloodless removal of hematomas and open bladder reconstruction were performed. The additional transfusions of red blood cells and fresh frozen plasma were not necessary. In conclusion, in patients presenting spontaneous bleeding to muscles and/or retroperitoneal space we suggest the delaying of surgical intervention until the detailed coagulation tests have been performed. Ideally, patients diagnosed with AHA should not undergo surgical interventions.

Key words: acquired haemophilia A, factor VIII inhibitor, recombinant activated factor VII

Hematologia 2013; 4, 1: 71–75

Wprowadzenie

Nabyta hemofilia A (AHA, *acquired hemophilia A*) jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez przeciwciała upośledzające funkcję czynnika krzepnięcia VIII (FVIII, *factor VIII*) i w efekcie prowadzące do zmniejszenia jego aktywności w osoczu chorego. W przeciwieństwie do klasycznej hemofilii A, u której podstaw leży mutacja w obrębie genu *F8* znajdującego się na chromosomie X i na którą chorują prawie wyłącznie mężczyźni, nabyta hemofilia występuje u obu płci [1]. Roczną zapadalność na tę rzadką chorobę krwotoczną szacuje się na 1,5/mln [2]. W ponad połowie przypadków AHA ma charakter idiopatyczny. Wśród stanów klinicznych sprzyjających wystąpieniu AHA wymienia się przede wszystkim choroby nowotworowe, autoimmunologiczne oraz okres 4–6 miesięcy po porodzie. W obrazie klinicznym dominują samoistne i porazowe rozległe wynaczynienia krwi pod skórą, rzadziej krwawienia ze śluzówek oraz masywne, zagrażające życiu krwotoki [3]. Najtrudniejsze

do leczenia, obok krwawień śródmózgowych, są krwotoki z ran po operacjach chirurgicznych i zabiegach inwazyjnych. Dlatego u pacjentów z AHA należy unikać interwencji przebiegających z naruszeniem ciągłości tkanek [1, 4, 5]. Chorzy z AHA często zgłaszają się do lekarzy bez doświadczenia w leczeniu skaz krwotocznych, a niedostateczna wiedza na temat tej choroby może prowadzić do przewlekającej się diagnostyki i opóźnienia rozpoczęcia właściwego leczenia. Późne ustalenie rozpoznania wiąże się z wysoką śmiertelnością, która może sięgać nawet 22% [4].

Opis przypadku

Pięćdziesięcioletnia kobieta z rozpoznaniem pęcherzycy liściastej (*pemphigus foliaceus*), ustalonym 5 lat wcześniej, została przyjęta do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie z powodu postępującego od kilku tygodni zaostrzenia zmian skórnych pod postacią rozległych zmian

rumieniowo-nadżerkowo-sączących z tendencją do erythrodermii. Dwa lata wcześniej pacjentka zrezygnowała z terapii zleconej przez prowadzącego lekarza dermatologa. W czasie przyjęcia do szpitala stan ogólny chorej określono jako dobry. Główne dolegliwości wiązały się ze zmianami skórnymi. Zgłaszała także miernego stopnia osłabienie. W wykonanych badaniach dodatkowych stwierdzono niedokrwistość mikrocytarną (stężenie hemoglobiny [Hb] — 10,3 g/dl, średnia objętość krwinki czerwonej — 74 fl) z towarzyszącą nadpłytkowością (liczba płytek krwi 857 G/l) oraz zmniejszonym stężeniem ferrytyny (7,3 ng/ml). Przeprowadzono diagnostykę niedokrwistości. Rozpoczęto leczenie pęcherzycy pulsem z metyloprednizolonu podawanego w dawce 125 mg/dobę przez 4 dni, a na zmiany skórne zastosowano silnie działające preparaty steroidowe z dodatkiem antybiotyku.

W 2. dniu terapii metyloprednizolonem stan chorej istotnie się pogorszył. Wystąpiły bóle w obrębie jamy brzusznej, postępowało osłabienie, nasilał się ból i obrzęk lewej kończyny dolnej. W wykonanych badaniach stwierdzono pogłębienie niedokrwistości (stężenie Hb 8,8 g/dl), a w koagulogramie — przedłużenie czasu częściowej trombotoplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) do 64 s. Nie podjęto żadnych działań w celu wyjaśnienia przyczyny wydłużenia APTT, a jedynie przetoczono koncentrat krwinek czerwonych (kkcz).

Stan chorej pogarszał się w ciągu kolejnych dni. Badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej uwidocznilo litą zmianę w obrębie podbrzusza oraz torbiel jajnika. Pacjentkę wstępnie zakwalifikowano do ginekologicznego zabiegu operacyjnego i przeniesiono do Kliniki Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w celu przygotowania do operacji. W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) stwierdzono obecność krwiaka w miednicy mniejszej, o średnicy około 15 cm, oraz nieco mniejsze krwiaki w obrębie mięśni zasłonowego i biodrowo-lędźwiowego. Potwierdzono także obecność torbieli jajnika. W związku z cechami aktywnego krwawienia powtórzono koagulogram, w którym APTT był nadal przedłużony (49 s).

Wobec narastania objawów otrzewnowych, po przetoczeniu świeżo mrożonego osocza (FFP, *fresh frozen plasma*), pacjentkę poddano zabiegowi operacyjnemu. Usunięto krwiaki z przestrzeni przedotrzewnowej, zaopatrzono pękniętą ścianę pęcherza moczowego oraz usunięto torbiel jajnika. Z powodu krwawienia w lewej okolicy podprzepłonnej dokonano także usunięcia śledziony.

W pierwszych dniach po operacji chora wymagała codziennych transfuzji kkc. Przetaczano także FFP, nie uzyskując korekcji APTT (w kolejnych dniach wynosił on: 47 s, 53 s, 60 s, 72 s). Na podstawie całości obrazu klinicznego w 4. dobie po operacji wysunięto podejrzenie AHA. Oznaczono aktywność FVIII, która wynosiła 20 j/dl. Stwierdzono także obecność inhibitora FVIII w mianie 1,8 jednostki Bethesda/ml (jB./ml). Potwierdzono rozpoznanie AHA. W leczeniu zastosowano rekombinowany aktywny czynnik VII (rFVIIa, *recombinant activated factor VII*) w dawce 90 µg/kg mc. co 3 godziny, zaś w celu eliminacji inhibitora — prednizon w dawce 1 mg/kg mc. Pod wpływem zastosowanej terapii uzyskano stabilizację ogólnego stanu pacjentki.

W 7. dobie po zabiegu, czyli w 3. dobie stosowania rFVIIa, ponownie wystąpiły silne bóle brzucha, powiększenie jego obwodu, bezmocz oraz cechy aktywnego krwawienia pod postacią nowych krwiałków w powłokach jamy brzusznej. Z pęcherza moczowego wypłukano liczne skrzepy, a po kilku godzinach uzyskano powrót diurezy. Utrzymano leczenie rFVIIa w dotychczasowej dawce podawanej co 3 godziny, ale prednizon zamieniono na metyloprednizolon (500 mg/d., dożylnie, przez 4 dni).

Ze względu na znaczną poprawę stanu ogólnego chorej i stabilne parametry morfologii krwi w 10. dobie po operacji zwiększono odstęp między wstrzyknięciami rFVIIa do 4 godzin. Po zakończeniu stosowania metyloprednizolonu ponownie włączono prednizon w dawce 1 mg/kg mc. W 12. dobie po zabiegu chora zgłosiła ponowne nasilenie bólu brzucha; wystąpiły krwiomocz ze spadkiem diurezy oraz cechy aktywnego krwawienia z drenów. W badaniu USG jamy brzusznej uwidoczniono nowe krwiaki w mięśniach powłok jamy brzusznej. Zintensyfikowano leczenie rFVIIa (90 µg/kg mc. co 2 h), a do prednizonu dołączono cyklofosfamid w dawce 2 mg/kg mc.

Zintensyfikowana terapia spowodowała zatrzymanie krwawienia — stan pacjentki się ustabilizował i nie zgłaszała dolegliwości. Nie wymagała także transfuzji kkc. W 14. dobie po zabiegu ponownie wydłużono odstęp między wstrzyknięciami rFVIIa do 3 godzin. Od 25. doby po operacji podawano rFVIIa co 4 godziny, od 27. — co 6 godzin, a od 31. — co 8 godzin.

W związku z podejrzeniem przetoki pęcherzowo-skrzypowej oraz wydostawaniem się z rany skrzepów krwi w 34. dobie po operacji wykonano kontrolne badanie CT, w którym w obrębie miednicy mniejszej, w przedniej ścianie jamy brzusznej oraz w obrębie lewego mięśnia biodrowo-lędźwiowego

wego stwierdzono obecność rozległych krwiaków, o rozmiarach porównywalnych z obserwowanymi wyjściowo. Rozpoznano także przetokę pęcherzowo-skrórną. Od 38. doby po operacji w profilaktyce krwawienia stosowano koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, *activated prothrombin complex concentrate*), początkowo w dawce 50 j./kg mc. co 8 godzin, a po 2 kolejnych dniach — co 12 godzin. W 43. dniu po operacji odstawiono koncentraty omijające inhibitor. Wykluczono obecność inhibitora FVIII. Aktywność FVIII wynosiła wówczas 148 jm./dl. Leczenie immunosupresyjne zakończono po 6 tygodniach. W trakcie hospitalizacji pacjentka otrzymała łącznie 28 j. kkc, 17 j. FFP, 1442 mg rFVIIa oraz 36 000 j. aPCC.

Po uzyskaniu remisji choroby pacjentkę poddano kolejnym zabiegom operacyjnym — ewakuacji zhemolizowanych krwiaków z jamy otrzewnej i przestrzeni zaotrzewnowej oraz rekonstrukcji ściany pęcherza moczowego. Nie odnotowano powikłań krwotocznych, a chora nie wymagała kolejnego podania koncentratów czynników krzepnięcia ani składników krwi.

Dyskusja

W 35–40% przypadków nabyta hemofilia współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, najczęściej toczeniem rumieniowym układowym, reumatoidalnym zapaleniem stawów, zespołem Sjögrena, łuszczycą [1, 4, 5]. W prezentowanym przypadku AHA wiązała się z innym schorzeniem o podłożu immunologicznym — pęcherzycą liściastą. Wydaje się, że przerwanie leczenia immunosupresyjnego przez chorą mogło wywołać pojawienie się przeciwciał przeciw FVIII.

Chorzy z nabytą hemofilią często zgłaszają się do lekarzy bez doświadczenia w leczeniu tej rzadko występującej choroby. Pacjenci ci są poddawani licznym konsultacjom, zabiegom diagnostycznym oraz leczeniu, które może maskować naturalny przebieg choroby. Należy pamiętać, że przyczyną nagle występującej ciężkiej skazy krwotocznej u chorego z ujemnym wywiadem osobniczym i rodzinnym w kierunku krwawień oraz izolowanym przedłużeniem APTT może być nabyta hemofilia [5]. Niewyjaśnione wydłużenie APTT, zwłaszcza współistniejące z samoistnymi, podskórnymi wylewami krwi, krwiakami w obrębie mięśni czy krwawieniem zaotrzewnowym, wymaga wdrożenia szczegółowej diagnostyki [5, 6]. Przedłużenie APTT przy prawidłowych wartościach czasu protrombinowego, trombinowego, liczby

platek krwi oraz stężenia fibrynogenu występuje jeszcze tylko we wrodzonych niedoborach czynników krzepnięcia VIII, IX, XI, XII oraz w przypadku obecności antykoagulantu toczeniowego. Antykoagulant toczeniowy *in vivo* nie wywołuje skłonności do krwawień. Jeśli przyczynę przedłużonego APTT stanowi obecność w badanej próbce krwi heparyny niefrakcjonowanej, to nieoznaczalny jest także czas trombinowy [1, 4, 7]. Potwierdzeniem obecności inhibitora FVIII jest utrzymywanie się wydłużonego APTT w mieszaninie równych części osocza badanego i prawidłowego (tzw. test korekcji APTT). Test korekcji pozwala na zróżnicowanie prostego niedoboru czynnika krzepnięcia od niedoboru wywołanego obecnością inhibitora. Kolejnym krokiem w procesie diagnostycznym AHA jest oznaczenie aktywności FVIII, która w przypadku nabytej hemofilii jest znacznie zmniejszona. Ostatni etap diagnostyki laboratoryjnej obejmuje oznaczenie miana inhibitora FVIII [1, 4–8]. Cechą charakterystyczną AHA jest brak korelacji między aktywnością FVIII w osoczu a nasileniem skazy krwotocznej. Nawet przy małym mianie inhibitora i kilku- lub kilkunastoprocentowej aktywności FVIII mogą wystąpić zagrażające życiu, trudne do opanowania krwawienia [1, 5]. Dlatego w każdym przypadku nabytej hemofilii wszystkie zabiegi inwazyjne powinny zostać odłożone do czasu wyeliminowania inhibitora [1, 4]. Opiswany przypadek, a także dane dostępne z piśmiennictwa potwierdzają dramatyczne konsekwencje przeprowadzania zabiegów operacyjnych u chorych z AHA [8–13].

U każdego pacjenta przygotowywanego do zabiegu operacyjnego w przypadku wykrycia przedłużonego APTT należy pogłębić diagnostykę laboratoryjną [9]. Poddanie operacji chorego na AHA prowadzi do trudnych do opanowania krwotoków, wymagających masywnych transfuzji preparatów krwiopochodnych. Nierzadko w takich sytuacjach, w poszukiwaniu źródeł krwawienia, prowadzone są bezskuteczne rewizje chirurgiczne, a każde naruszenie ciągłości tkanek wzmacnia krwawienie, zwiększa ilość wynaczynionej krwi oraz rozległość krwiaków. Wobec braku ustalonego rozpoznania chory zwykle otrzymuje ogromne ilości FFP, co nie może jednak wyrównać istniejących zaburzeń krzepnięcia krwi. Niewielkie ilości FVIII zawarte w FFP są szybko neutralizowane przez krążący we krwi inhibitor [9, 10, 12].

Szczególnie gwałtowny bywa przebieg krwawień u pacjentek z AHA występującą w ciągu kilkunastu godzin po porodzie. Ciężkie krwotoki z dróg rodnych są powodem bezskutecznych, wielokrotnych instrumentalnych kontroli jamy

macy, a nawet prowadzą do jej okołoporodowego wycięcia [14].

Opanowanie krwawienia w AHA jest możliwe poprzez zastosowanie koncentratów omijających inhibitor, tj. rFVIIa lub aPCC. Leki te aktywują krzepnięcie krwi z pominięciem etapu zależnego od FVIII. Inne formy leczenia krwawień w przebiegu AHA — koncentraty ludzkiego FVIII i desmopresyna — są skuteczne w niewielu przypadkach łagodnie przebiegającej choroby [1, 3–5].

Doraźnym celem w leczeniu chorych z AHA jest opanowanie krwawienia, natomiast długofalowym — leczenie immunosupresyjne eliminujące inhibitor. Rozpoczyna się je jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania, przy czym nie można zapominać o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, między innymi mielosupresji i ciężkich zakażeń. W pierwszej linii terapii immunosupresyjnej zaleca się glikokortykosteroidy w monoterapii lub skojarzeniu z cyklofosfamidem [1, 3–5, 8, 15]. Istnieje pogląd, że jednoczesne zastosowanie obu leków pozwala na szybszą eliminację inhibitora [16]. Zazwyczaj podaje się prednizon doustnie, w dawce 1 mg/kg mc./dobę przez 4–6 tygodni, ewentualnie z cyklofosfamidem w dawce 1,5–2 mg/kg mc./dobę, także doustnie do 6 tygodni. U chorych, u których po tym okresie nie uzyska się eliminacji inhibitora, zaleca się leczenie drugiego rzutu polegające na podawaniu rytuksymabu lub innych leków immunosupresyjnych, na przykład cyklosporyny, azatiopryny, winkrystyny czy mykofenolanu mofetilu [1, 2, 4, 5, 8, 15]. Po uzyskaniu remisji chory powinien być monitorowany przez 2 lata pod kątem ewentualnego nawrotu choroby [1, 15].

Jeśli u chorego z AHA i aktywną skazą krwotoczną przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego staje się koniecznością, to należy zastosować leczenie rekomendowane dla chorych z wrodzoną hemofilią powikłaną inhibitorem. Obejmuje ono podawanie koncentratów omijających inhibitor rFVIIa w dawce 90 µg/kg mc. co 2 godziny, z powolnym wydłużaniem odstępów między wstrzyknięciami w kolejnych dobach lub aPCC w maksymalnej dobowej dawce 200 j./kg mc. W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych, mimo tak intensywnej terapii, część ekspertów sugeruje zastosowanie leczenia sekwencyjnego, którego istotą jest naprzemienne podawanie obu koncentratów omijających inhibitor [17, 18].

Podsumowanie

Nabyta hemofilia A stanowi interdyscyplinarny problem medyczny, a wiedza na jej temat wśród

lekarzy wielu specjalności jest wciąż niewystarczająca. W AHA aktywność FVIII oraz wielkość miana inhibitora może nie korelować z ciężkością skazy krwotocznej. W celu uniknięcia niekontrolowanego krwawienia do czasu eliminacji przeciwciał przeciwko FVIII powinno się, o ile to możliwe, zaniechać wykonywania inwazyjnych zabiegów diagnostycznych i leczniczych. Jeśli operacja chirurgiczna jest niezbędna, to należy ją wykonać w ośrodku, którego personel ma doświadczenie w leczeniu AHA.

Piśmiennictwo

1. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania w nabytej hemofilii A. *Med. Prakt.* 2011; 10: 42–51.
2. Collins P.W., Hirsh S., Baglin T.P. i wsp. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organization. *Blood* 2007; 109: 1870–1877.
3. Windyga J. Nabyta hemofilia. *J. Trans. Med.* 2010; 4: 131–132.
4. Collins P.P., Baudo F., Huth-Kühne A. i wsp. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res. Notes* 2010; 3: 161.
5. Huth-Kühne A., Baudo F., Collins P. i wsp. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566–575.
6. Collins P.W., Percy C.L. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br. J. Haematol.* 2009; 148: 183–194.
7. Mormile S., Marbert G.A., Haefliger I.O. Unexpected bleeding following eyelid tumor resection leading to the rare diagnosis of acquired haemophilia. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2008; 225: 424–426.
8. Brings H.A., Waas J.K., McCrae K.R., Baele H.R., Goldstone J. Successful management of life-threatening hemorrhage in patient with synchronous lupus anticoagulant and factor VIII inhibitor. *J. Vasc. Surg.* 2002; 36: 853–855.
9. Buczna A., Windyga J. Nabyta hemofilia. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2007; 117: 241–246.
10. Franchini M., Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008; 112: 250–255.
11. Brack A., Vögeler S., Hilpert J., Berger G., Buhr H.J., Kościelny J. Acquired factor VIII Inhibitor. *Anesthesiology* 2009; 11: 1151–1154.
12. Baudo F., Caimi T., De Cataldo F. Diagnosis and treatment of acquired haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16: 102–106.
13. Miles B.A., Finn R.A. Circulating factor VIII inhibitor: case report and review. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2005; 63: 253–257.
14. Nowacka E. Krwotok poporodowy — nabyta hemofilia. W: Wielgoś M., Kamiński P. (red.). *Przypadki kliniczne w perinatologii*. Medical Education Sp. z o. o., Warszawa 2012: 139–146.
15. Toschi V., Baudo F. Diagnosis, laboratory aspects and management of acquired hemophilia A. *Intern. Emerg. Med.* 2010; 5: 325–333.
16. Chen S.G., Wan H.L., Chou T.D., Chen T.M., Wang H.J. Life-threatening hemorrhage during microvascular free tissue transfer in non-hemophilic patient with acquired inhibitor to factor VIII. *J. Trauma* 2004; 56: 1127–1130.
17. Windyga J., Chojnowski K., Klukowska A. i wsp. Polskie zalecenia postępowania we wrodzonych skazach krwotocznych na tle niedoboru czynników krzepnięcia. Część II. *Acta Haematol. Pol.* 2008; 39: 565–579.
18. Kulkarni L. Comprehensive care of the patient with haemophilia and inhibitors undergoing surgery: practical aspects. *Haemophilia* 2013; 19: 2–10.