

Náhodně zjištěná břišní masa – netypický původ, netypická diagnóza

MUDr. Terézia Tureková^{1,3}, MUDr. Jan Máchal, Ph.D.^{2,3}, MUDr. Pavel Mazánek^{2,3}

¹Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice, Brno

²Oddělení dětské hematologie a biochemie, Fakultní nemocnice, Brno

³Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Diferenciální diagnostika patologické břišní masy je široká. Obvykle na prvním místě ošetřující lékař s obavami pomýšlí na nádorové onemocnění. Nejčastější nádory, které v břišní dutině můžeme nalézt, jsou neuroblastom, hepatoblastom, lymfomy, sarkomy, Wilmsův nádor ledviny či ovariální nádory. V rámci řádného diferenciálně diagnostického procesu je nutno mít na paměti i neonkologické příčiny, které mohou ukazovat na jiné závažné onemocnění. V této kazuistice je prezentován případ pacienta s náhodně nahmatanou břišní resistencí, který byl došetřován pro podezření na zhoubné onemocnění. U tohoto pacienta masa neměla nádorový původ, jednalo se o rozsáhlý hematoma, což byl první příznak doposud nepoznané těžké hemofilie A. Hemofilie je vzácné vrozené krvácivé onemocnění. U téměř třetiny pacientů není pozitivní rodinná anamnéza, a tedy se s ním může setkat i neonatolog či praktický lékař ve své ordinaci. Vzhledem k závažným krvácivým komplikacím, které mohou být s touto chorobou spojeny, je úkolem ošetřujícího lékaře nemoc včas rozpoznat a odeslat pacienta do péče specialistů.

Klíčová slova: abdominální masa, vrozené koagulopatie, hemofilie A, pediatrie.

Incidentally detected abdominal mass – atypical origin, atypical diagnosis

The differential diagnosis of a pathological abdominal mass is broad. Usually, the first thing the attending physician is concerned of is a malignant disease. Neuroblastomas, hepatoblastomas, lymphomas, sarcomas, Wilms' or ovarian tumors can be palpated in the abdominal cavity. As part of the proper differential diagnostic process, it is also necessary to keep in mind non-malignant causes that may point to other serious diseases. This case report presents the patient with accidentally palpated abdominal resistance, who was in diagnostic process for suspected malignancy. In this patient, the mass did not have a malignant origin, it was a large hematoma, which was the first symptom of previously unrecognized severe hemophilia A. Hemophilia is a rare congenital bleeding disorder that accompanies the patient and his family throughout their life. In almost one third of patients, this is a sporadic occurrence of the disease, and therefore a neonatologist or a pediatrician may encounter it in their praxis. In context of the possible serious complications that this disease brings, it is the task of the attending pediatrician to recognize the disease in time and transfer the patients to the specialist care.

Key words: abdominal mass, congenital coagulopathies, hemophilia A, pediatrics.

Úvod

Nádorová onemocnění v dětském věku jsou vzácná. I nejčastější dětská malignita –

akutní lymfoblastická leukemie se vyskytuje s incidencí přibližně 4 případy na 100 000 dětí (1) – a je tedy řazena mezi tzv. vzácné („orphan“)

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2024;25(3):176-179

<https://doi.org/10.36290/ped.2024.036>

Článek přijat redakcí: 20. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 15. 4. 2024

Terézia Tureková

terezia.turekova@gmail.com

diagnózy. Jedním z typických prvních příznaků některých dětských nádorů bývá hmatná abdominální masa. Obvykle ji detekují rodiče při manipulaci s dítětem nebo praktický lékař při preventivní prohlídce. Masa bývá palpačně nebolestivá a bolesti břicha bývají způsobené nádorem nepřímo – například tlakem rozpínající se tumorózní masy dochází k poruše střevní pasáže a bolestivé distenzi střevních kliček. Bolestivé může být i napínání pouzdra jater či sleziny při infiltraci leukemií nebo lymfomem. Makroskopická nebo mikroskopická hematurie se může vyskytnout u nádorů ledvin, které bývají fragilní a při větším tlaku – například po pádu dítěte na břicho nebo nešetné palpaci při lékařském vyšetření, může dojít k ruptuře tumoru a obrazu náhlé příhody břišní.

V dětské onkologii se s břišními nádory setkáváme zejména u mladších dětí. Nejčastější nádor novorozenců je sakrokokcygeální teratom. U kojenců a batolat se vyskytuje převážně neuroblastom, méně často hepatoblastom. Wilmsův nádor nacházíme zejména u batolat a předškolních dětí. U starších dětí a adolescentů se setkáváme s lymfomy, sarkomy a u dívek s ovariálními nádory.

V rámci diferenciální diagnostiky je nutno mít na paměti, že palpovatelná břišní masa nemusí mít jenom maligní původ. Snad každý pediatr nahmatá skybala u dítěte s obštipací, palpovat můžeme bezoár či cizí těleso v trávicím traktu nebo poúrazový hematoma břišní stěny.

Nemaligní původ ale nevylučuje závažnou diagnózu. Například torze ovaria, abscesu appendixu či mekoniový ileus vyžadují okamžitou chirurgickou péči.

Nález hmatné břišní masy u dítěte je vždy důvod k znepokojení. Neprodlená diagnostika by měla odhalit, zdali se jedná o nádorové nebo jiné závažné onemocnění, a umožnila tak pacienta odeslat do péče příslušného specialisty. Ošetřujícímu lékaři může v diagnostické rozvaze pomoci důkladná anamnéza a pečlivé klinické vyšetření, které mnohokrát stačí k rozlišení závažnosti nálezu.

V následující kazuistice je prezentován případ pacienta s náhodně zjištěnou břišní masou, který byl došetřován na dětské onkologii pro podezření na zhoubné onemocnění. Jak se ukázalo, u pacienta se nejednalo o nádor, ale patologický útvar byl následkem jiné závažné diagnózy.

Kazuistika

Chlapec z 1. fyziologické gravidity narozen jako donošený, eutrofický novorozenec císařským řezem pro nepostupující porod s normální poporodní adaptací. Při vstupní prohlídce pediatrem byla nalezena inguinální retence levého varlete. Novorozeneckou žloutenku měl fyziologickou a výsledky všech screeningů bez patologie. Prospíval, normálně se psychomotoricky vyvíjel a měl všechna povinná očkování. V rodině se žádná onkologická onemocnění v mladším věku nevyskytovala, matka matky trpěla na blíže neurčenou poruchu srážlivosti krve.

Ve věku 11 měsíců přichází doposud zdravý kojeneček k lékaři pro několik dnů trvající otoklé a krvácející dásně. Při pečlivém pediatrickém vyšetření byla kromě zmíněného nalezena podlouhlá tuhá masa velikosti cca 80 × 15 mm v pravé části břicha. Na doplněném ultrazvuku se masa jevila jako solidní tumor, vycházející nejspíše ze svalů přední stěny břišní. Pacient byl odeslán na Kliniku dětské onkologie k dalšímu došetření. Kromě hmatné břišní masy byly při vstupním klinickém vyšetření nápadné zejména četné krvácivé projevy – rozsáhlé hematomy na dolních končetinách, ale i v axilách a na bradě. Vstupní krevní obraz ukazoval hodnotu hemoglobinu (Hb) 106 g/l, normochromní normocytární erytrocyty $3,95 \times 10^{12}/L$, leukocyty $10,74 \times 10^9/L$, trombocyty $448 \times 10^9/L$ a normální diferenciální rozpočet. Biochemické odběry zahrnující renální funkce, iontogram, jaterní enzymy i tumor markery jako laktátdehydrogenáza nebo neuronspecifická enoláza byly bez patologie, CRP 18 mg/l. Zarážející byl nález extrémně prodlouženého aktivovaného parciálního tromboplastinového času (APTT) > 5 R při jinak normální hodnotě protrombinového času (PT) 1,12 R, antitrombinu III (ATIII) 130 % a lehce zvýšené hodnotě fibrinogenu 4,72 g/l a D-dimerů (DD) 1,58 mg/l. Byl proveden kontrolní ultrazvuk břišní rezistence, kde byl nález popsán jako lehce nehomogenní echogenní vřetenovitá formace velikosti 80 × 15 mm s nehomogenní vaskularizací, nález se radiologům jevil spíše jako hematoma po zakrvácení do pochvy svalů přední stěny břišní, než jako solidní tumor. Tento nález v korelaci s prodlouženým APTT, elevovanými DD a hraniční normochromní normocytární

anémií ukazoval na možnou vrozenou koagulopatii. S tímto podezřením byla cíleně doplněna aktivita faktorů VIII (FVIII), IX (FIX) a von Willebrandova faktoru (vWF). Hodnota aktivity FVIII byla 0,5 % při normální hladině FIX i vWF, což odpovídalo diagnóze hemofilie A těžkého stupně. Do šesti hodin od příjmu pacienta a po konzultaci hematologa byla pacientovi podána první dávka rekombinantního faktoru VIII. V dalším průběhu byl pacient ve stabilním stavu přeložen na pediatrické oddělení, kde byl několik dalších dnů observován z obavy z pokračujícího krvácení. Pacient zde kromě již podané faktorové léčby zahájil i léčbu nefaktorovou přípravkem emicizumab. Na této léčbě hematoma postupně regredoval, pacient neměl nové krvácivé projevy a nedocházelo k dalšímu poklesu hemoglobinu. Bylo doplněné genetické vyšetření s nálezem kauzální patogenní varianty c.6148_6154dupCACATTA v genu pro faktor VIII, potvrzující diagnózu hemofilie A. Po 6 dnech byl pacient propuštěn do domácí péče. V současnosti chlapec dochází na pravidelné kontroly do specializované hematologické poradny pro pacienty s hemofilii. Ve věku 18 měsíců byla po řádné hematologické přípravě provedena levostranná orchidopexie, operační výkon proběhl bez zvýšených krevních ztrát či jiných komplikací. Chlapec roste a prospívá, další závažné krvácivé projevy se u něj doposud nevyskytly.

Diskuze

Hemofilie se v průběhu dějin proslavila jako „královská nemoc“ díky královně Viktorii, která byla přenašečkou hemofilie B a svou krvácivou poruchu předala svým potomkům a díky politickým sňatkům také mnoha významným královským rodinám po celé Evropě. Název hemofilie je odvozen z řeckých „haima“, což znamená „krev“ a „philia“, což znamená náklonnost. Starobylý název napovídá podstatě onemocnění – náchylnost ke krvácení.

Hemofilie jsou skupinou vzácných onemocnění, u nichž kvůli vrozenému deficitu koagulačních faktorů dochází ke zvýšenému sklonu ke krvácení, u těžké formy onemocnění i tzv. spontánnímu, tedy bez jasné anamnézy předchozího úrazu. Nejčastější lokalitou postiženou krvácením je pohybový systém – klouby a svaly, ale mohou se vyskytnout i jiné

typy krvácení včetně velmi závažných, jako je například krvácení do centrálního nervového systému.

Rozlišujeme 2 typy hemofilie s gonozomálně recesivní dědičností - hemofilie A při nedostatku koagulačního faktoru VIII (FVIII) a hemofilie B při nedostatku faktoru IX (FIX). Podle stupně aktivity chybějícího faktoru se dělí na lehkou, kdy je aktivita faktoru <40 %, střední s aktivitou faktoru <5 % a těžká, kdy aktivita koagulačního faktoru klesá <1 % (2). Osoby s aktivitou faktoru mezi 40 % a 50 % již nesplňují kritéria diagnózy hemofilie, nicméně někteří mohou být více náchylní ke krvácení. Týká se to například žen – přenašeček hemofilie, u kterých nežídka klesá aktivita koagulačního faktoru pod 50 %.

Častěji se vyskytuje hemofilie A s incidencí 1 na 5 000–10 000 narozených chlapců a tvoří přibližně 80–85 % pacientů s hemofilii. S hemofilii B se narodí ročně jeden z 30–50 000 chlapců (3). Oba typy onemocnění se dědí gonozomálně recesivně, kdy dochází k alteraci na genech F8 (pro FVIII) a F9 (pro FIX), které se nachází na chromozomu X. Postižení pacienti jsou muži, ženy – přenašečky mívají hladiny faktoru obvykle o něco nižší než běžná populace. Přibližně ve 30–35 % případů se hemofilie A vyskytne u pacienta s negativní rodinnou anamnézou. V tomto případě se jedná buď o nově vzniklou mutaci, nebo je postižení po generaci přenášeno pouze ženami, bez klinických projevů onemocnění u mužů.

Klinický obraz hemofilie A nebo B přímo závisí na zbytkové aktivitě koagulačního faktoru. U pacientů s lehkou hemofilii se může onemocnění projevit až v pozdějším věku, když po úrazu či při operaci výrazněji krvácejí. Pacienti se středně těžkou hemofilii krvácejí častěji a někteří z nich s více vyjádřeným fenotypem mohou vyžadovat profylaktickou léčbu krvácení. Pacienti s těžkou formou hemofilie, kteří nejsou sledováni od narození kvůli rodinnému výskytu onemocnění, obvykle prodělají první závažné krvácení do jednoho roku života. Může se tak stát již při porodu – nekomplikovaný vaginální porod většinou těžký hemofilik zvládne dobře, riziko intrakraniálního krvácení po použití porodního instrumentária jako jsou kleště nebo vakuum extraktor je ale 10× vyšší (5). V novorozeneckém období se můžeme setkat s kefalhematomy a v některých kulturách

i se závažným krvácením po cirkumcizi, která může mít až fatální následky (6). Ve věku kolem jednoho roku života, kdy se dítě začíná více hýbat, přicházejí první úrazy spojené zejména s typickým kloubním krvácením, ale častá jsou i krvácení do svalů a měkkých tkání. V tomto věku se běžně projeví doposud nepoznaná těžká hemofilie, jak tomu bylo i u pacienta prezentovaného v kazuistice. Slizniční krvácení, např. v dutině ústní či epistaxe se mohou vyskytovat, ale nejsou pro hemofilii zcela typická. Riziko krvácení do muskuloskeletálního systému, centrálního nervového systému či gastrointestinálního traktu provází hemofilika po celý život. Paradoxně, po malém řezném poranění či po venepunkci není přítomno nadměrné krvácení, jelikož se zde uplatňuje přednostně primární hemostáza.

Z dlouhodobého hlediska může u neadekvátně léčených pacientů, zejména s těžkou formou onemocnění, dojít k rozvoji tzv. cílového kloubu (target joint), do kterého hemofilik opakovaně krvácí i bez předchozí provokace nebo jen po minimální zátěži. Krvácení do cílového kloubu je definováno jako krvácení nastávající minimálně 3× za 6 měsíců. Pokud není tento stav včas řešený, postupně dochází k rozvoji chronického zánětu, poškození kloubní chrupavky, omezení funkce kloubu a v pokročilém stadiu až k invalidizaci pacienta.

Při klinickém podezření na koagulopatii je indikováno provedení krevních odběrů, kde u hemofilie nacházíme významné prodloužení APTT při normálním PT. Tento nálezný je důvodem k dalšímu došetření faktorů vnitřní cesty koagulace (FVIII, FIX, FXI, FXII) a von Willebrandova faktoru. U hemofilie A nacházíme nízké hladiny FVIII a normální hladiny ostatních faktorů, u hemofilie B pak analogicky sníženou hladinu FIX. K potvrzení diagnózy se doplňuje genetické vyšetření. Nalezená kauzální varianta genu může být poté použita k cílenému genetickému screeningu pokrevních příbuzných.

V diferenciální diagnostice je zásadní odlišit von Willebrandovu nemoc (vWD), což je nejčastější vrozené krvácivé onemocnění s prevalencí 0,1 % až 2,2 % populace (7). vWD vzniká při poruše tvorby nebo funkce von Willebrandova faktoru. Rozlišujeme 3 typy s různou závažností, přičemž laboratorní nálezy

a příznaky podobné hemofilii vyvolává typ 3, kdy vWF téměř úplně chybí a dochází i k významnému snížení hladin FVIII.

Můžeme se také setkat s takzvanou získanou hemofilii. Jde o stav, kdy se vytvoří auto-protilátky proti srážecím faktorům, nejčastěji FVIII (8). Následkem toho dochází ke snížení aktivity koagulačních faktorů a náhlému rozvoji krvácení, které může být mnohdy závažné a vyžaduje rychlou diagnostiku a adekvátní terapii. Získaná hemofilie se u dětí vyskytuje naprosto výjimečně, je běžnější u starších pacientů, často v souvislosti s autoimunitními onemocněními nebo při malignitách.

V současné době je léčba hemofilie v České republice koncentrována do hemofilických center, kde je pacientovi k dispozici multiborová péče specialistů jako jsou hematolog, genetik, ortoped, fyzioterapeut, psycholog, stomatolog a další. Terapie je zaměřena na prevenci krvácivých příhod, a to jak režimovými opatřeními, tak i medikamentózně. Důležitá je šetrná manipulace s dítětem a dobrá ústní hygiena od útlého věku, později je potřeba dbát na prevenci úrazů, vyhýbat se kontaktním sportům a jiným rizikovým aktivitám. Praktický lékař by měl pamatovat na adekvátní kompresi po očkování, ideálně s následným ledováním rány. Pacienti jsou indikováni k očkování dle platného očkovacího kalendáře, preferuje se subkutánní podání vakcíny. U sledovaných rodin jsou porody matek-přenašeček prováděné v centrech komplexní péče pod dohledem poučeného personálu a s možností okamžité konzultace hematologa. Rekreační sportování má pro hemofiliky řadu výhod a je obecně doporučováno. Zlepšuje sílu, flexibilitu a stabilitu kloubů, hustotu kostí, má příznivý efekt v prevenci obezity, která zvyšuje kloubní zátěž. Zároveň má pozitivní efekt na psychiku. Sport na profesionální úrovni není pro pacienty s hemofilii vhodný.

Medikamentózní léčba slouží k prevenci krvácivých příhod a s nimi spojeným snižováním kvality života, hlavně v důsledku kloubních krvácení. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou hemofilii je obvykle indikována jen dočasně, jako příprava před invazivními výkony nebo při léčbě úrazů. U pacientů s těžkým stupněm hemofilie a u části pacientů se střední hemofilii a závažnými krváceními se podává trvalá profylaxe – pravidelné podávání

koncentrátů koagulačních faktorů či nefaktorových léků, bez ohledu na to, zda aktuálně pacient krvácí, nebo ne. Profylaxe se u pacientů s těžkou hemofilií standardně zahajuje mezi prvním a druhým rokem života a nejpozději po první závažné krvácivé příhodě.

V současnosti jsou k dispozici koncentráty faktoru VIII či IX, získávané buď zpracováním krevní plazmy dárců (plazmatické, nyní již užívané málo) či rekombinantní, získávané ze speciálně geneticky modifikovaných buněčných kultur (v současnosti častější). Tyto faktorové preparáty ihned po podání výrazně zvyšují hladinu aktivity koagulačního faktoru a hodí se kromě profylaxe i k zástavě aktivního krvácení. Nevýhodou je intravenózní aplikace a častá frekvence podávání. U mnoha pacientů, zvláště u malých dětí s insuficientním periferním žilním přístupem, může vést časté podávání k nutnosti zavedení centrálního žilního katétru. Nyní je u dětí v České republice preferováno použití tzv. EHL („extended half-life“) preparátů – jedná se rekombinantní přípravky s prodlouženým biologickým polčasem. Tyto preparáty mohou být podávány v delších časových intervalech, což vede k zlepšení spolupráce pacientů i k zlepšení kvality jejich života.

Historicky nejzávažnější komplikací léčby hemofilie byl přenos onemocnění jako HIV a hepatitida B či C virově neošetřenými plazmatickými koncentráty faktorů, k němuž docházelo zejména v 70. a 80. letech 20. století. Toto riziko je nyní v našich podmínkách vzhledem k povinnému protivirovému ošetřování koncentrátů a dominantnímu používání rekombinantních přípravků prakticky nulové, poslední zaznamenaný přenos se datuje do první poloviny 90. let. V současnosti nejzávažnější komplikací léčby faktorovými koncent-

ráty je rozvoj inhibitoru příslušného faktoru. Inhibitor nejčastěji vzniká u pacientů s těžkou formou hemofilie A, kde při léčbě postihne asi 30–35 % z nich. Předpokládá se, že organismus vnímá podaný FVIII jako cizorodou látku, proti které vytváří protilátky. Ty podaný lék neutralizují, a tak se faktorová léčba stává neúčinnou. Vzhledem k neúčinnosti faktorové léčby se u pacientů s inhibitorem podávají tzv. bypassové přípravky, které navozují pokračování koagulační reakce i v nepřítomnosti faktoru VIII. V minulosti byly k dispozici dva takové léky – NovoSeven a FEIBA, nicméně jejich účinnost v prevenci krvácení je podstatně menší než při podávání FVIII. Jako alternativa pro pacienty s inhibitorem od roku 2019 a pro pacienty bez inhibitoru od roku 2021 je k dispozici nefaktorový lék – emicizumab. Jedná se o humanizovanou bispecifickou protilátku, která nahrazuje funkci FVIII propojením aktivovaného faktoru IX (FIXa) s jeho substrátem faktorem X (FX). Výhodou je i jeho subkutánní podávání v delších časových intervalech. Kromě zmíněného má však léčba emicizumabem i určité nevýhody – není přítomný vysoký peak aktivity faktoru krátce po podání, takže není možné přípravek využít k léčbě závažných krvácení či jako přípravu před rozsáhlými operačními zákroky. Odhaduje se, že pacienti s těžkou hemofilií mají na této léčbě hemostázu odpovídající přibližně lehkému stupni hemofilie.

Díky pokrokům v léčbě hemofilie, včetně preventivní a podpůrné péče, je kvalita života hemofiliků výrazně lepší než v minulém století (9, 10). Pacienti s hemofilií mají v současnosti při adekvátní léčbě stejnou očekávanou délku života jako běžná populace a při včasné zahájené profylaktické léčbě i šanci udržet si dlouhodobě dobrý stav kloubního zdraví.

Do budoucna lze očekávat zavedení nových faktorových i nefaktorových léků s alternativními možnostmi podávání a příznivějším farmakokinetickým profilem a potenciálně i genovou terapií.

Závěr

Diferenciální diagnostika patologické břišní masy je široká – od banálních příčin, jako je obstrukce, až po abscedovaný apendix nebo vysoce maligní lymfom. Vždy je důvodem k znepokojení ošetřujícího lékaře a vyžaduje rychlou a důkladnou diagnostiku, aby v případě závažného onemocnění mohla být terapie zahájena co nejdříve. Prezentovaná kazuistika je dobrým příkladem rozsáhlosti diferenciální diagnostiky a ukazuje netypickou cestu k diagnóze těžké hemofilie u pacienta v nesledované rodině. I když většina rodin s výskytem hemofilie je nyní dispenzarizována, až třetina pacientů nemá pozitivní rodinnou anamnézu. Díky tomu se mohou nečekaně s hemofilií setkat neonatologové či dětské praktičtí lékaři ve svých ordinacích. U pacienta prezentovaného v kazuistice diagnóza hemofilie jen o 3 týdny předběhla původně plánovaný termín orchidopexie. Před tímto operačním výkonem rutinně nejsou chirurgem požadované žádné odběry. Bylo by tedy úkolem pediatra při interním předoperačním vyšetření nemoc odhalit a zabránit tak možnému závažnému perioperačnímu krvácení. Zde je nutno poukázat na stěžejní význam pečlivé anamnézy, zaměřené na případné neobvyklé projevy krvácení u dítěte i jeho rodiny. Na to je dobré pamatovat obzvláště u zatím nepohyblivých kojenců mužského pohlaví, kteří mají plánovaný operační zákrok a při podezření na vrozenou koagulopatii dítě neprodleně referovat na příslušné pracoviště.

LITERATURA

1. NCCR Registries. Lymphoid Leukemias Trends in Age-Adjusted Incidence Rates, 1999–2020 [Internet]. [cit 21. leden 2024]. Available at: <https://nccrexplorer.ccdi.cancer.gov/application.html>.
2. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 01. listopad 2014;12(11):1935–1939.
3. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*. 15. říjen 2019;171(8):540–546.
4. Gomez K, Bolton-Maggs P. Factor XI deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1183–1189.
5. Chalmers EA, Alamelu J, Collins PW, et al. Intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders in the UK 2003–2015: A national cohort study. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. červenec 2018;24(4):641–647.
6. Schröder A, Farhat WA, Chiasson D, et al. Serious and Fatal Complications after Neonatal Circumcision. *Eur Urol Focus*. září 2022;8(5):1560–1563.
7. Du P, Bergamasco A, Moride Y, et al. Von Willebrand Disease Epidemiology, Burden of Illness and Management: A Systematic Review. *J Blood Med*. 2023;14:189–208.
8. Menegatti M, Biguzzi E, Peyvandi F. Management of rare acquired bleeding disorders. *Hematology*. 2019;2019(1):80–87.
9. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, et al. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):1–19.
10. O'Mahony B, Dunn AL, Leavitt AD, et al. Health-related quality of life following valoctocogene roxaparvec gene therapy for severe hemophilia A in the phase 3 trial GENEr8-1. *J Thromb Haemost*. 2023;21(12):3450–3462.