

Péče o pacienty s nemocí chladových protilátek, kryoglobulinemií a kryofibrinogenemií před kardiochirurgickými zákroky

J. Gumulec^{1,2}, R. Brát³, M. Kolek³, B. Chrástský³, M. Kořístka^{1,4}, Z. Čermáková^{1,4}, L. Nováčková⁵, L. Šáchová^{1,2}, K. Chasáková^{1,2}, A. Ranochová^{1,2}, M. Ryzí^{1,2}, P. Návratová^{1,2}, J. Zuchnická^{1,2}, C. Bodzásová^{1,2}, H. Plonková^{1,2}, P. Slezák^{1,2}

¹ Hemato-onkologické a transfúzní centrum FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

² Ústav klinické hematologie FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Jaromír Gumulec

³ Kardiochirurgické centrum FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Radim Brát, Ph.D.

⁴ Krevní centrum FN Ostrava, přednosta prim. MUDr. Zuzana Čermáková, Ph.D.

⁵ Ústav klinické biochemie FN Ostrava, přednosta prim. RNDr. Ludmila Nováčková

Souhrn: Na příkladu pacienta s průkazem nemoci chladových aglutininů, který podstoupil kardiochirurgický výkon v hypotermii, prezentujeme známou skutečnost, že chladové aglutininy v chladu indukují hemolýzu erytrocytů a kryoglobuliny nebo kryofibrinogeny mohou po expozici chladu během operačních výkonů prováděných v hypotermii precipitovat nebo gelifikovat, a tak zvyšovat viskozitu plazmy a poškodit mikrocirkulaci. Podrobné imunohematologické vyšetřování všech pacientů připravovaných ke kardiochirurgickým výkonům s rizikem rozvoje hypotermie není vzhledem k nízkému výskytu pacientů s klinickým a laboratorním obrazem nemoci chladových aglutininů, autoimunitní hemolytické anémie nebo paroxysmální chladovou hemoglobinurií zcela přínosné, navíc nemusí zachytit ani kryoglobulinemii, ani kryofibrinogenemii. Jedním z možných řešení je vyhledávání rizikových pacientů podle varovných signálů z anamnézy, fyzikálního a základního laboratorního vyšetření a poté doplnění konfirmačních testů, které by měly podezření na tyto jednotky potvrdit a přesně je definovat. Podle výsledků těchto testů by měla být upravena strategie kardiochirurgického výkonu a perioperační péče. Pro dosažení úspěchu je nezbytná promyšlená, nacvičená a fungující kooperace kliniků s laboratorními pracovníky.

Klíčová slova: chladové aglutininy – nemoc chladových aglutininů – autoimunitní hemolytická anémie – kryoglobulinemie – kryofibrinogenemie – hypotermie – kardiochirurgie

Pre-operative care for cardiac surgery patients with cold antibody disorder, cryoglobulinaemia and cryofibrinogenemia

Summary: We present an example of a patient with confirmed cold agglutinin disease who underwent cardiac surgery in hypothermia to illustrate a known fact that, when exposed to cold, cold agglutinins induce haemolysis of erythrocytes and that cryoglobulins and cryofibrinogens may, upon exposition to cold during a surgery under hypothermia, precipitate or gelify and thus increase plasma viscosity and damage microcirculation. Detailed immunological and haematological investigations in all patients awaiting cardiac surgery with a risk of developing hypothermia is not advantageous considering the low number of patients with clinical and laboratory signs of cold agglutinin disease, autoimmune haemolytic anaemia or paroxysmal cold haemoglobinuria and considering that these investigations, in addition, might not detect cryoglobulinaemia and cryofibrinogenemia. Identification of in-risk patients from the warning signs in the medical history, physical or basal laboratory testing who would subsequently undergo confirmatory investigations to verify the presence of these entities and define them accurately might be a potential solution to this clinical issue. Cardiac surgery strategy and peri-operative care should be tailored to the results of these investigations. Well-structured, practiced and functional cooperation between clinicians and laboratory personnel is a prerequisite for success in these circumstances.

Key words: cold agglutinins – cold agglutinin disease – autoimmune haemolytic anaemia – cryoglobulinaemia – cryofibrinogenemia – hypothermia – cardiac surgery

Úvod

Chladové aglutininy v chladu indukují hemolýzu erytrocytů a kryoglobuliny nebo kryofibrinogeny mohou po expozici chladu během operačních výkonů prováděných v hypotermii precipitovat nebo gelifikovat, a tak zvyšovat viskozitu plazmy a poškodit mikrocirkulaci.

Kazuistika

V nedávné době jsme se setkali s klinicky manifestní autoimunitní hemolytickou anémií u 76letého polymorbidního pacienta s ischemickou chorobou srdeční, po infarktu myokardu spodní stěny, který vzhledem k anginózní symptomatologii – ve třídě III dle Canadian Cardiovascular Society (CCS)

a nálezu „multivessel disease“ při koronarografii – podstoupil chirurgickou revaskularizaci myokardu. Současně byla provedena chirurgická ablace symptomatické paroxysmální fibrilace síní pomocí kryoenergie. Operace byla provedena v mimotělním oběhu a v normotermii; použita byla studená krystalická kardioplegie (do ko-

Tab. 1. Diagnostická kritéria CAD [4].

		Poznámka
kritéria	chronická hemolýza chladové aglutininy v titru ≥ 64 při 4 °C typické nálezy PAT: – polyspecifická pozitivita PAT – specifická pozitivita PAT pro C3d nepřítomnost malignity (klinicky ani radiologicky)	specifická PAT pro IgG je obvykle, ale ne vždy negativní
vyšetřování krve a séra	krevní obraz – koncentrace hemoglobinu a počtu erytrocytů rutinní hodnocení hemolýzy PAT: specifický PAT pro C3d a IgG titr chladových aglutininů při 4 °C vyšetření komplementu (C3, C4 a CH50) elektroforéza s imunofixací kvantifikace IgM, IgG a IgA	vzorky krve pro vyšetření imunoglobulinů a bifázických hemolýzinů musí zůstat při 37 °C od doby odběru do doby separace/vyšetření séra imunofixace má být provedena, i když nejsou známy monoklonálního imunoglobulinu při elektroforéze
vyšetřování kostní dřeně	trepanobiopsie (včetně imunohistochemie) průtoková cytometrie aspirátu kostní dřeně	morfologické a imunohistochemické hodnocení histologického vzorku má být provedeno zkušeným hematopatologem
zobrazovací vyšetření	zadopřední snímek srdce a plic sonografie břicha	

řene aorty a do štěpů). Během výkonu operátor pozoroval krevní „sraženiny“ v koronárním řečišti, docházelo rovněž ke „sražení“ krve v hadicích mimotělního oběhu, bez narušení jeho funkce. Vzhledem k hodnotám aktivovaného koagulačního času (ACT) v obvyklém terapeutickém rozmezí nešlo o fibrinová koagula, ale o shluky erytrocytů aglutinovaných díky vysokému titru chladových aglutininů po ochlazení krve při studené kardioplegii a v systému mimotělního oběhu (i když byla operace realizována v normotermii). Poté, co byl pacient ohříván, erytrocyty se ze shluků uvolnily a nedošlo ke klinicky nebo laboratorně detekovatelným komplikacím. Pooperační anémie byla substituována krevními převody také bez komplikací. Přímým a nepřímým antiglobulinovým testem byly prokázány autoprotilátky na povrchu erytrocytů, resp. nespecifické chladové autoprotilátky v séru. Stav pacienta je s odstupem 3 měsíců od operace stabilní, bez specifické terapie, přetrvává výskyt akrocyanózy s vazookluzivními příznaky v chladu.

Chladové protilátky

Klasifikace

Přítomnost chladových protilátek se může klinicky manifestovat chronic-

kým onemocněním chladových aglutininů (CAD), akutní autoimunitní hemolytickou anémií (AIHA) komplikující mykoplazmové nebo virové infekce a paroxysmální chladovou hemoglobinurií (PCH). CAD může být idiopatická nebo provází zpravidla nádorová onemocnění (lymfomy).

Etiopatogeneza

Chladové autoprotilátky, které vedou po expozici chladu ke shlukování erytrocytů, se mohou nacházet v séru zdravých lidí i u pacientů s AIHA chladového typu [1]. Na povrch erytrocytů se optimálně vážou při teplotě 0–4 °C [2]. Na rozdíl od polyklonálních chladových aglutininů zdravých osob mají monoklonální chladové aglutininy často vyšší teplotní optimum [2]. Vazba chladových protilátek způsobí aglutinaci erytrocytů a komplex antigen-protilátka indukuje aktivaci komplementu a hemolýzu [3].

Klinický a laboratorní obraz

Dominantními klinickými projevy CAD jsou hemolytická anémie a oběhové projevy chladových aglutininů od akrocyanózy po těžkou Raynaudovu symptomatologii s typickým sezónním výskytem [1,4]. Anémie u CAD má variabilní symptomatologii a nemusí být

těžká [5]. Jen asi polovina pacientů je považována za závislé na transfuzích a hemolýza se paradoxně prohlubuje během horečnatých onemocnění [4].

In vitro fenomén aglutinace ztěžuje vyšetření krevního obrazu hematologickými analyzátory – typicky falešně vysoký nebo proměnlivý střední objem erytrocytů (až kolem 140 fl) a falešně nízký počet erytrocytů [6,7], významná poikilocytóza. Předehřátí vzorku krve odstraní tento problém. Typickým laboratorním projevem hemolýzy je vzestup koncentrace nepřímého bilirubinu a aktivity laktátdehydrogenázy. U stabilních pacientů však nemusí být známky intravaskulární hemolýzy, jako je pokles koncentrace haptoglobinu nebo vzestup koncentrace volného hemoglobinu, pozitivní.

Přímý antiglobulinový (Coombsův) test (PAT) je ale pozitivní vždy [1]. Většina pacientů s CAD má chladové aglutininy specifické pro I antigen, byly však popsány i protilátky anti-Pr a anti-P [4]. Stanovení teplotní amplitudy (tj. nejvyšší teploty, při které se protilátky vážou na antigen) je nezbytné pro další diagnostické i terapeutické rozhodování a je důležitější než stanovení titru protilátek [4,12].

Elektroforézou a/nebo imunofixací byl u 94% pacientů s CAD prokázán

Tab. 2. Klinicko-patologická klasifikace různých kryoglobulinemií [13].

Klasifikace	Složení	Patologický nálezn	Klinické asociace
typ I	MIG, hlavně IgG nebo IgM nebo IgA agregace přes Fc fragment Ig	histologické změny tkání podle základního onemocnění	lymfoproliferativní onemocnění (MM, WM, CLL, B-NHL)
typ II smíšená kryoglobulinemie	monoklonální IgM (nebo IgG nebo IgA) s aktivitou RF (často zkrřížený idioty WA-mRF) a polyklonálním Ig (hlavně IgG)	leukocytoklastická vaskulitida infiltrace tkání B-lymfocyty	infekce (hlavně HCV) autoimunitní/lymfoproliferativní nemoci vzácně idiopaticky
typ II-III smíšená kryoglobulinemie	oligoklonální IgM RF nebo směs poly/monoklonálního IgM (často zkrřížený idioty WA-mRF)	leukocytoklastická vaskulitida infiltrace tkání B-lymfocyty	infekce (hlavně HCV) autoimunitní/lymfoproliferativní nemoci vzácně idiopaticky
typ III smíšená kryoglobulinemie	polyklonální, smíšené Ig všech izotypů s RF aktivitou jedné polyklonální složky (obvykle IgM)	leukocytoklastická vaskulitida infiltrace tkání B-lymfocyty	infekce (hlavně HCV) nejčastěji autoimunitní nemoci vzácně idiopaticky

MM – mnohočetný myelom, WM – Waldenströмова makroglobulinemie, CLL – chronická lymfatická leukemie, B-NHL – B ne Hodgkinské lymfomy, RF – revmatoidní faktor, HCV – virus hepatitidy C

monoklonální imunoglobulin (MIG), nejčastěji IgM κ [4]. Pro exaktní analýzu sérových imunoglobulinů – titraci chladových aglutininů, elektroforézu, imunofixaci a kvantifikaci imunoglobulinových tříd – má zásadní význam uchovat vzorek od doby odběru do okamžiku separace séra při teplotě 37 °C [4]. Diagnostická kritéria primární CAD jsou uvedena v tab. 1.

Péče o pacienty s CAD

Základním doporučením je vyhýbání se chladu, což ani lékaři, ani pacienti velmi často nepovažují za adekvátní postup.

Plazmaferéza má u akutních stavů a před chirurgickými zákroky vyžadujícími hypotermii velký význam [8–11]. Opakovaná plazmaferéza s náhradou plazmy 5% albuminem vedla ke snížení titru chladových aglutininů a teplotní amplitudy a umožnila nekomplikovaný průběh výkonu na koronárním řečišti s využitím mimotělního oběhu [8]. V jiném případě byla provedena dvojitá plazmaferéza s dostatečnou redukcí titru chladových aglutininů a plánovaná náhrada aortálního oblouku byla provedena při teplotě přesahující teplotní amplitudu chladových aglutininů [10]. Z uvedeného vyplývá významnost přesného stanovení teplotní amplitudy přítomných chladových aglutininů,

a je-li to možné, modifikace operačního přístupu. V případě normotermických výkonů je nutné zvažovat jiné možnosti ochrany mozku a myokardu [10]. Vzhledem k aglutinaci erytrocytů v ochlazených částech přístrojů se doporučuje plazmaferézu provádět ve vyhřáté místnosti [11].

Chladové aglutininy mohou komplikovat stanovení krevní skupiny AB0 a vyšetření tepelných alo- o auto-protilátek. Promývání pacientových erytrocytů teplým fyziologickým roztokem může přispět k odstranění IgM protilátek a zpřesnit stanovení krevní skupiny AB0 systému. Vyšetření AB0 aglutininů se provádí ze vzorku séra nebo plazmy zahřáté na tělesnou teplotu. Není-li možné garantovat přesnost výsledku, mohou být transfundovány přípravky krevní skupiny 0 s použitím ohřivačů transfuzí [4].

Kortikoidy i alkylační látky selhávají, interferon α má nejistý účinek, těžký CAD může reagovat na danazol, cladribin byl vyzkoušen v rámci malých studií, splenektomie nebyla systematicky sledována vůbec. Dnes se zdá být nadějně použití imunoterapie rituximabem [1,4].

Kryoglobulinemie

Klasifikace

Termín kryoglobulinemie označuje přítomnost jednoho (monoklonální kry-

oglobulinemie) nebo více imunoglobulinů (smíšená kryoglobulinemie) v séru, které precipitují při teplotě pod 37 °C a zpátky se rozpouštějí po ohřátí vzorku [13]. Podle typu imunoglobulinu se rozlišuje kryoglobulinemie I., II. a III. typu. Klinicko-patologická klasifikace je v tab. 2.

Klinický obraz

Smíšená kryoglobulinemie se typicky manifestuje triádou:

1. petechie nebo purpura
2. slabost
3. artralgie

a sérií patologických změn typu chronické hepatitidy, membranoproliferativní glomerulonefritidy, periferní neuropatie (parestzie s bolestivými nebo palčivými pocity nohou, často s noční exacerbací), vzácněji centrálních neurologických projevů (dysartrie, hemiplegie), kožních ulcerací, difúzní vaskulitidy, xerostomie a xeroftalmie (vzácně Sjögrenův syndrom), různých endokrinopatií, hyperviskózního syndromu a méně často lymfatickými nebo jatrnými malignitami [13,14].

Laboratorní diagnostika

Průkaz kryoglobulinu je nezbytný pro klasifikaci kryoglobulinemie. Pro přesnou laboratorní diagnostiku je nezbytné zabránit falešné negativitě vý-

sledku navozené chladovou precipitací imunoglobulinu při pokojové teplotě. Proto první krok, tj. odběr, sražení vzorku krve a separace séra centrifugací, musí být proveden při 37 °C a stanovení kryokritu (podíl kryoglobulinu z celkového objemu séra) a typu kryoglobulinu při 4 °C (po 7 dnech). Sérum s kryoglobulinem má být dále testováno na reverzibilitu precipitace ohřátím vzorku na 37 °C po dobu 24 hod [13]. Aby nedošlo k falešné pozitivitě výsledku záměnou za kryofibrinogen nebo heparinem-precipitovatelné proteiny, nesmí vzorek obsahovat antikoagulans [13]. Imuno elektroforézou, imunofixací nebo dalšími metodami je třeba identifikovat typ kryoglobulinu. V tab. 3 je návrh diagnostického algoritmu.

Péče o pacienty se smíšenou kryoglobulinemií

Léčebná strategie závisí na aktivitě a tíži klinických projevů a má být individualizovaná. Souhrn je uveden v tab. 4.

Tradiční výměnná plazmaferéza může v případě potřeby rychle snížit hladinu cirkulujících imunitních komplexů, zvláště kryoglobulinů [14–17]. Terapie steroidy a předoperační plazmaferéza umožní odstranění kryoglobulinu a provedení výkonu v systémové hypotermii (25 °C) včetně chladné krystalické kardioplegie [16], resp. náhradu chlopně v aortální pozici v mírné hypotermii (jícnová teplota 34 °C) [17], bez komplikujícího poškození mikrocirkulace.

Kryofibrinogenemie

Klasifikace

Kryofibrinogen je abnormální protein, který reverzibilně precipituje v plazmě při nízké teplotě (4 °C) a zpětně se rozpouští po ohřátí vzorku na 37 °C [18]. Je to v chladu nerozpustný komplex fibrinu, fibrinogenu a fibrin degradačních produktů s albuminem, v chladu nerozpustným globulinem, faktorem VIII a s jinými plazmatickými proteiny [19]. Výskyt může být idiopatický nebo může doprovázet jiná onemocnění.

Tab. 3. Návrh diagnostického algoritmu [13].

Klinická a sérologická vyšetření u pacienta s podezřením na kryoglobulinemii

- anamnéza a fyzikální vyšetření
- zadopřední snímek srdce a plic, sonografie břicha, biochemický screening
- detekce a charakteristika kryoglobulinu
- RF, C3-C4, ANA, anti-ENA, ANCA, ASMA, AMA, anti-LKMI, jiné autoprotilátky
- virologie: HCV (včetně genotypu), HBV a další
- pátrání po významných komorbiditách (kardiovaskulární onemocnění, endokrinopatie, metabolické poruchy a další)
- klasifikace smíšené kryoglobulinemie

Tab. 4. Léčebná strategie smíšené kryoglobulinemie [13].

Asymptomatický průběh

mírné až středně těžké projevy
purpura, slabost, artralgie,
mírná senzorická neuropatie

střední až těžká symptomatologie
aktivní chronická hepatitida,
glomerulonefritida, kožní vaskulitida

těžká, rychle progredující symptomatologie
glomerulonefritida,
senzoricko-motorická neuropatie,
rozšiřující se kožní vaskulitida

Sekvenční (nebo kombinovaná) terapie

těžké a/nebo aktivní projevy
glomerulonefritida, kožní ulcerace,
senzoricko-motorická neuropatie,
rozšiřující se vaskulitida

aktivní chronická hepatitida
mírné projevy smíšené
kryoglobulinemie

Monitorování

nízké nebo střední dávky kortikosteroidů ±
± diety omezující kontakt s antigeny ±
± ostatní symptomatické léky (pegylovaný
interferon + ribavirin)

pegylovaný interferon + ribavirin, nízké
dávované kortikoidy

výměnná plazmaferéza + kortikosteroidy +
+ cyklofosamid (nebo rituximab)

rituximab → pegylovaný interferon +
+ ribavirin

pegylovaný interferon + ribavirin → rituximab

Klinický a laboratorní obraz

Kryofibrinogenemie je onemocnění charakterizované kryoprecipitací svariabilní klinickou symptomatologií – asymptomatický průběh, kožní nekrózy, purpura, livedo reticularis, ulcerace a kožní gangrény, artritida a glomerulonefritida [20]. Laboratorní diagnostika se příliš neliší od stanovení kryoglobulinu.

Závěr

Podrobné imuno hematologické vyšetřování všech pacientů připravovaných ke kardiochirurgickým výkonům s rizikem rozvoje hypotermie není vzhledem k nízkému výskytu pacientů s klinickým a laboratorním obrazem CAD, AIHA nebo PCH zcela přínosné, navíc nemusí zachytit ani kryoglobulinemii, ani kryofibrinogenemii. Jedním

z možných řešení je vyhledávání rizikových pacientů podle varovných signálů z anamnézy, fyzikálního a základního laboratorního vyšetření a v případě průkazu některých z těchto příznaků doplnění konfirmačních testů, které by měly podezření na tyto jednotky potvrdit a přesně je definovat. Podle výsledků těchto testů by měla být upravena strategie kardiochirurgického výkonu a perioperační péče. Pro dosažení úspěchu je nezbytná promyšlená, nacvičená a fungující kooperace kliniků s laboratorními pracovníky. Návrh diagnosticko-terapeutického postupu včasné identifikace pacientů s nemocí chladových protilátek, kryoglobulinemií nebo kryofibrinogenemií před kardiochirurgickými výkony uvádíme ve schématu 1.

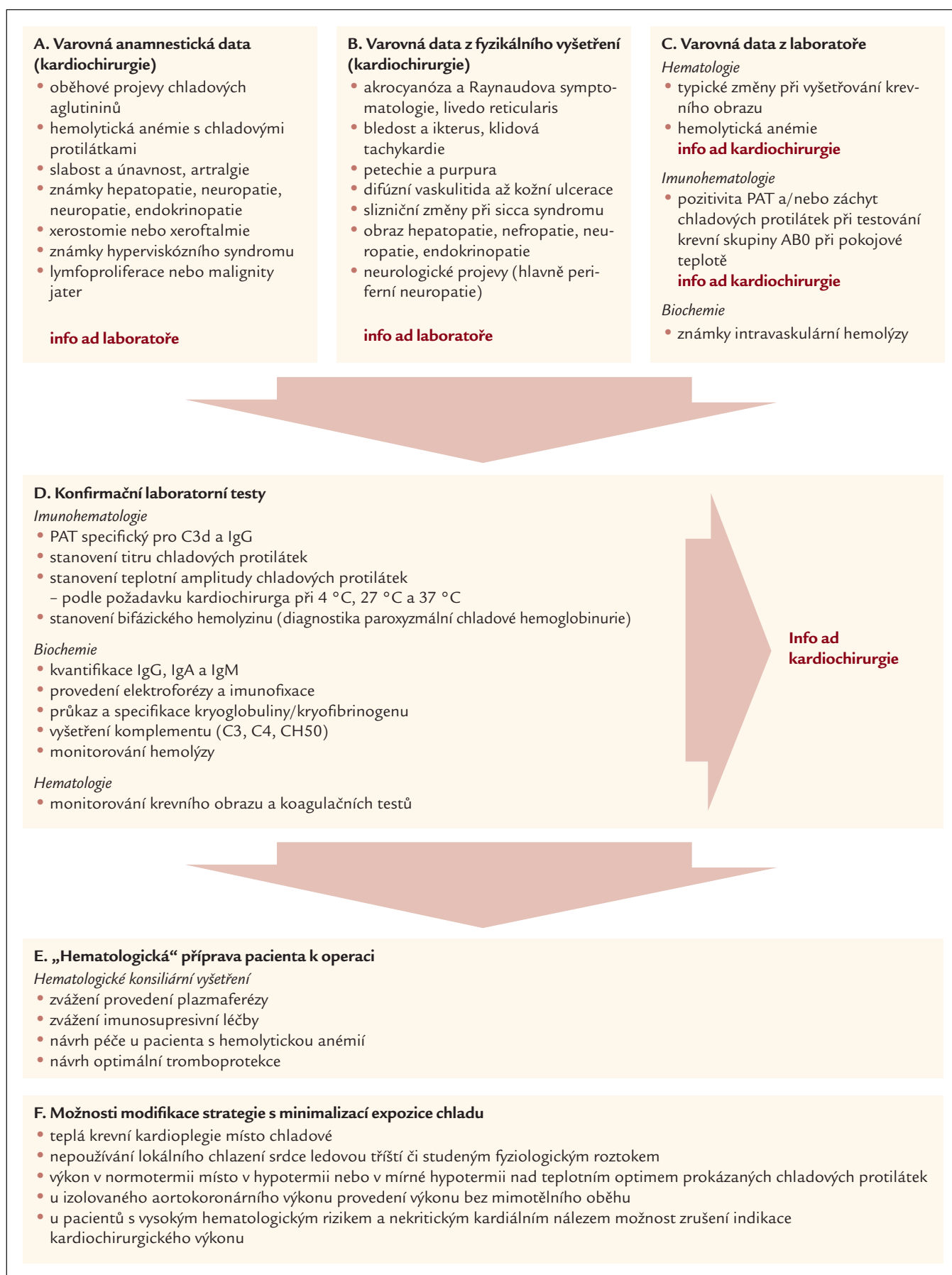


Schéma 1. Návrh diagnosticko-terapeutického postupu včasné identifikace pacientů s nemocí chladových protilátek, kryoglobulinemií nebo kryofibrinogenemií před kardiochirurgickými výkony.

Literatura

1. Gertz MA. Cold hemolytic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 19–23.
2. Ulvestad E, Berentsen S, Bo K et al. Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. *Eur J Haematol* 1999; 63: 259–266.
3. Kirschfink M, Knoblauch K, Roelcke D. Activation of complement by cold agglutinins. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21: 405–409.
4. Berentsen S, Beiske K, Tjønnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: An update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Hematology* 2007; 12: 361–370.
5. Nydegger UE, Kazatchkine MD, Miescher PA. Immunopathologic and clinical features of hemolytic anemia due to cold agglutinins. *Swemin Hematol* 1991; 28: 66–77.
6. Kakkar N. Spurious automated red cell parameters due to cold agglutinins: a report of two cases. *Indian J Pathol Microbiol* 2004; 47: 250–252.
7. Zandecki M, Genevieve F, Gerard J et al. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: a review. Part II: white blood cells, red blood cells, hemoglobin, red cell indices and reticulocytes. *Int J Lab Hematol* 2007; 29: 21–41.
8. Zoppi M, Oppliger R, Althaus U et al. Reduction of plasma cold agglutinin titers by means of plasmapheresis to prepare a patient for coronary bypass surgery. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20: 19–22.
9. Siami FS, Siami GA. A last resort modality using cryofiltration apheresis for the treatment of cold hemagglutinin disease in a Veteran Administration hospital. *Ther Apher Dial.* 2004; 8: 398–403.
10. Itagaki T, Kikura M, Ishida C et al. Perioperative management for cardiovascular operations in two patients with cold agglutinin disease. *Masui* 2008; 57: 869–873.
11. Hamblin T. Management of cold agglutination syndrome. *Transfus Sci* 2000; 22: 121–124.
12. Rose WF, Hillmen P, Schreiber AD. Immune-mediated hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 48–62.
13. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Diseases* 2008; 3: 25.
14. Ferri C, Sebastiani M, Giuglioli D et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serological features, and survival in 231 patients. *Sem Arthritis Rheum* 2004; 33: 355–374.
15. Moriconi L, Ferri C, Puccini R et al. Double filtration plasmapheresis in the treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Int J Art Org* 1989; 12: 83–86.
16. Osada T, Kawachi K, Uchino T et al. A successful case of thoracic aortic aneurysm with mixed cryoglobulinemia. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1992; 40: 1100–1104.
17. Yatsu Y, Kimura F, Muraoka M et al. Perioperative management of a patient with cryoglobulinemia for open heart surgery. *Masui* 1989; 47: 53–56.
18. Korst DR, Kratochvil C. Cryofibrinogen in a case of lung neoplasm associated with thrombophlebitis migrans. *Blood* 1955; 10: 945–953.
19. Stathakis NE, Karamanolis D, Koukolis G et al. Characterisation of cryofibrinogen isolated from patients plasma. *Haemostasis* 1981; 10: 195–202.
20. Blain H, Cacoub P, Musset L et al. Cryofibrinogenemia: a study of 49 patients. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 253–260.

MUDr. Jaromír Gumulec

www.fnspo.cz

e-mail: jaromir.gumulec@fnspo.cz

Doručeno do redakce: 30. 1. 2009

www.vnitrnilekarstvi.cz