

Redke pridobljene motnje hemostaze kot vzrok podaljšanih krvavitvev s prikazom dveh primerov

Rare acquired hemostatic disorders as a cause of prolonged bleeding – presentation of two case reports

Polona Novak, Samo Zver

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za hematologijo, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Samo Zver, dr. med.,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za hematologijo, Zaloška 7,
1000 Ljubljana. Tel: 01 522 5366, e-mail: samo.zver@kclj.si

Ključne besede:

pridobljeni von Willebrandov sindrom, pridobljena hemofilija, avtoprotitelesa proti faktorju VIII, intravenski imunoglobulini, rekombinantni aktivirani faktor VII

Key words:

acquired von Willebrand syndrome, acquired hemophilia, factor VIII autoantibodies, intravenous immunoglobulin (IVIG), recombinant activated factor VII

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 788–94

Prispelo: 11. jan. 2011,
Sprejeto: 15. feb. 2011

Izvleček

Izhodišča: Pri obravnavi motenj hemostaze je najpomembnejše vodilo anamneza. Če je prepričljiva, jo nadgradimo z ustreznimi laboratorijskimi testi hemostaze. Na pridobljene motnje hemostaze moramo biti pozorni pri bolnikih z neobičajnimi, nepričakovanimi in s podaljšanimi krvavitvami. Opisali bomo dve redki pridobljeni motnji hemostaze.

Prikaz dveh kliničnih primerov: Prvi bolnik je imel podaljšano krvavitvev na mestu vstavitve srčnega spodbujevalnika. Pri njem smo ugotovili pridobljeni von Willebrandov sindrom. V nadaljevanju je bolnik potreboval pripravo na načrtovani operativni poseg. Pri drugem bolniku pa je šlo za nenadno nastale krvavitve po koži in podaljšano krvavitvev iz ran po izdrtju zob. Ugotovili smo pridobljeno hemofilijo.

Zaključki: Pri bolnikih s pridobljenimi motnjami hemostaze najprej pomislimo na najpogostejše vzroke, npr. jemanje nekaterih zdravil. Zaradi velike obolevnosti in umrljivosti pa moramo prepoznati tudi nekatere redke pridobljene motnje hemostaze. V primeru negotovosti je prav, da se posvetujemo s hematologom.

Abstract

Background: Patient's anamnesis is of primary importance in determining hemostatic disorders. Based on anamnestic data, a clinician may decide for further laboratory tests. We must consider an acquired bleeding disorder in a patient with unusual, unexpected and prolonged bleeding episodes. In this article we will describe two rare acquired hemostatic disorders.

Two case reports: Our first patient had prolonged bleeding after a pacemaker implantation. We diagnosed him with acquired von Willebrand syndrome. Further on, the patient required a planned surgical procedure. In our second case we describe a patient with unusual and excessive skin bruising and prolonged bleeding after teeth extractions. He was diagnosed with acquired hemophilia.

Conclusion: In the assessment of a patient with a potential acquired bleeding disorder we must first rule out the most common causes, such as iatrogenic ones. But, because of high morbidity and mortality rates, we must also be aware of some rare acquired bleeding disorders. In case of uncertainty, we should consult with a hematologist.

Uvod

Ključne podatke za oceno strjevanja krvi pri bolniku pridobimo z dobro, predvsem pa usmerjeno anamnezo, ki nam o bolniku pove mnogo več kot pa katera koli izmed laboratorijskih preiskav s področja hemostaze. Z družinsko anamnezo poizvemo o dednih vzrokih motenj hemostaze pri bolniku. Dedna bolezen, ki se izrazi v odrasli dobi, navadno povzroča blage krvavitve.¹ V pri-

meru nepričakovanih neobladljivih krvavitvev po operativnih posegih ali morebitnih predhodnih pogostejših, neobičajnih krvavitvev po koži, iz nosu, iz sluznic, ki so nastale nenadoma, pa je potrebno pomisliti tudi na pridobljene motnje hemostaze.² Zaradi vedno pogostejše uporabe antiagregacijskih zdravil, vseh oblik heparina in varfarina, je glavni vzrok pridobljenih motenj hemostaze iatrogenega izvora in ga zato obravnavamo kot neželeni soprojav zdravljenja.³

Drugi najpogostejši vzrok za pridobljene motnje hemostaze so trombocitopenije.¹ Te so najpogosteje posledica rakavih ali avtoimunskih krvnih bolezni, kot sta npr. akutna levkemija in imunska trombocitopenija. Obstajajo pa tudi nekatere redke pridobljene motnje strjevanja krvi, ki pa jih moramo vsaj okvirno poznati. Če jih ne prepoznamo in jih ne zdravimo, neredko povzročijo bolnikovo smrt. Mednje uvrščamo pridobljeni von Willebrandov sindrom (vWS) in pridobljeno hemofilijo. V prispevku opisujemo obe redki pridobljeni motnji hemostaze in tudi pristop k diagnostični obdelavi ter zdravljenju.

Prvi klinični primer

69-letni bolnik z znano dilatativno kardiomiopatijo ishemične etiologije in s kronično atrijsko fibrilacijo (KAF) je bil decembra 2009 sprejet na oddelek za srčno kirurgijo zaradi vstavitve srčnega spodbujevalnika. Razlog za poseg so bile neobstoje prekatne tahikardije. Zaradi KAF se je zdravil z varfarinom, ki ga je pred samim posegom prenehal jemati. Stranskih učinkov zdravljenja z varfarinom v smislu krvavitev ni imel nikoli. Po operativnem posegu je na mestu vsaditve srčnega spodbujevalnika nastal obsežen hematoma s premerom več kot 30 cm. Zaradi anamneze o jemanju varfarina so ga zdravili z vitaminom K in v nadaljevanju s sveže zamrznjeno plazmo. Krvavitev se ni ustavila in premer hematoma se je še povečal. Osnovni testi hemostaze so pokazali podaljšana zapiralna časa z epinefrinom in adenzindifosfatom (ADP). Poleg trombocitopenij in zdravljenja z acetilsalicilno kislino, ki smo ju pri bolniku izključili, je eden pogostejših vzrokov za podaljšane zapiralne čase tudi von Willebrandova bolezen (vWB), zato smo določili še koncentracijo faktorja VIII (F VIII), ki je bila znižana, in v nadaljevanju še osnovne presejalne preiskave v smeri von Willebrandove bolezni (vWB). Izvidi so bili značilni za vWB. Krvavitev na mestu vstavitve srčnega spodbujevalnika smo zdravili s koncentratom F VIII, ki vsebuje tudi von Willebrandov faktor (WF) antigen (Haemate P[®]). Pripravek Haemate P[®] je prejemal v odmerku 3000 E /12 ur iv., skupno pa je pre-

jel šest zaporednih odmerkov. Zdravljenje je bilo učinkovito, krvavitev na mestu operativne rane pa se je ustavila.

Ker bolnik v dotedanji anamnezi ni navajal nagnjenosti k podaljšanim krvavitvam tudi ob poškodbah, smo menili, da gre za novonastali pridobljeni von Willebrandov sindrom (vWS), ki je praviloma posledica nekaterih bolezenskih stanj, zato smo z diagnosticiranjem nadaljevali. Imunoelektroforeza beljakovin seruma, določitev prostih lahkkih verig v serumu in punkcija kostnega mozga so razkrili, da ima bolnik indolentno obliko diseminiranega plazmocitoma (DP) IgG kapa, ki pa sam po sebi zaradi indolentne narave ni zahteval zdravljenja.

Zaradi pridobljene motnje hemostaze smo morali bolnika na vsak načrtovani invazivni poseg ustrezno pripraviti. Najprej je bilo potrebno opraviti izdrtje modrostnega zoba. Ker je šlo za manjši operativni poseg, smo bolnika pripravili z enkratnim odmerkom pripravka Haemate P[®] 2500 E iv. in z antifibrinolitičnim traneksamsko kislino (Ciklokapron[®]). Prvi odmerek traneksamske kisline (500 mg iv.) je prejel uro pred posegom, nato pa je z zdravilom nadaljeval v odmerku 500 mg/6 ur peroralno doma še pet zaporednih dni. Poseg je potekal brez krvavitev.

Bolnik se je pripravljal tudi na odstranitev katarakte na levem očesu. Ker je za posege, ki zahtevajo dolgotrajno in varno hemostazo več zaporednih dni, priprava s pripravkom Haemate P[®] nepredvidljiva, smo bolnika ob upoštevanju poročil v literaturi pripravili z intravenskimi imunoglobulini (IVIG).⁴ Tako je prejel pripravek Intratect[®] v odmerku 1 g/kg telesne teže, tj. skupno 70 gramov dva zaporedna dneva. Priprava na operativni poseg je bila učinkovita, saj bolnik ni krvavel niti med operacijo niti po njej. Dinamika parametrov hemostaze, ki jih je potrebno spremljati pri vWS, prikazujemo v Tabeli 1. Vsi spremljani parametri so bili po zdravljenju z IVIG povsem v okviru normalnih vrednosti.

Drugi klinični primer

86-letni bolnik je bil oktobra 2010 sprejet v manjšo slovensko bolnišnico zaradi

Tabela 1.: Dinamika parametrov hemostaze pri vWS po dnevih zdravljenja z IVIG. V 1. dnevju so beležene vrednosti pred dajanjem IVIG, kot dan 0 je mišljen pričetek dajanja IVIG. IVIG smo dajali 5 dni.

Testi hemostaze	-1	2	4	10
Zapiralni čas Kol/Epi (83-157 s)	>227	194	120	132
Zapiralni čas Kol/ADP (65-119s)	>252	115	103	92
faktor VIII (F VIII) (0,8-1,2 E/mL)	0,24	1,19	1,49	1,58
VWF:Ag (0,6-1,5 E/mL)	0,13	0,86	1,20	1,25
VWF:CB 0,09 (0,5-4)	0,09	0,72	1,16	1,42
VWF:GPIb (0,5-1,6)	0,01	0,76	0,93	0,93

KOL – kolagen, EPI – adrenalin, ADP – adenoindifosfat, VWF:Ag – von Willebrandov faktor antigen, VWF:CB – aktivnost vezave von Willebrandovega faktorja na kolagen, VWF:GPIb – aktivnost vezave von Willebrandovega faktorja na glikoprotein Ib.

številnih novonastalih spontanih krvavitev v kožo, podkožje in skeletno mišičje. Pozitiven je bil tudi hematest blata na prisotnost krvi. V bolnišnici so menili, da so krvavitve posledica jemanja acetilsalicilne kisline (Aspirin Protect®), ki jo je bolnik prejemal v nizkem odmerku 100 mg dnevno, zato so z dajanjem zdravila prenehali. Izmed preiskav hemostaze so opravili le celotno krvno sliko in protrombinski čas (PČ). Tako število trombocitov kot ocena PČ sta bila v mejah normale. Iz neznanih razlogov so ga zdravili z vitaminom K, dodali pa so tudi antifibrinolitik Ciklokapron® 500 mg po/6 ur. Ob tem se je krvavitev iz prebavil ustavila. Med hospitalizacijo so pri bolniku z digitorektalnim pregledom ugotovili tumor prostate, kar je potrdila tudi ultrazvočna preiskava trebuha. Vrednost za prostato specifičnega antigena (PSA) je bila močno povišana, zato so zaključili, da gre za karcinom prostate.

Čez mesec dni je gospod obiskal svojega zobozdravnika zaradi majavega zoba, in sicer sekalca spodaj desno. Zob so izdrli, ker pa se krvavitev po tamponiranju ni ustavila, so ga napotili na Stomatološko kliniko, kjer so mu rano kirurško zašili. Ker je krvavel še naprej, so ga v nadaljevanju premestili na oddelek za maksilofacialno kirurgijo. Tam so gospodu izdrli še 3 zobe, poravnali alveolni greben in v rane vstavili kostni vosek. Zaradi pritiska kirurgove roke na brado je pri bolniku nastal še obsežen hematoma v področju spodnje čeljusti. Iz kirurške rane je krvavel še naprej. Po tednu dni kirurškega zdravljenja in neprekinjene krvavitve, zaradi

katere je potreboval tudi nadomestno zdravljenje s transfuzijami koncentriranih eritrocitov, so pri bolniku opravili presejalne teste hemostaze. Ti so bili v mejah normale, razen močno podaljšanega aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ) v vrednosti 105,2 s. Poklicali so hematologa, ki je po pregledu bolnika in izvidov odredil še določitev koncentracije F VIII. Slednja je bila močno zmanjšana (le 4 % normalne aktivnosti (0,04). Hkrati so bila prisotna tudi inhibitorstva avtoprotitelesa proti F VIII. Postavili smo diagnozo pridobljene hemofilije in bolnika premestili na klinični oddelek za hematologijo (KOH). Tam smo krvavitev takoj začeli zdraviti z rekombinantnim aktiviranim faktorjem VII (rFVIIa; NovoSeven®) v začetnem odmerku 90 µg/kg telesne teže/3 ure intravensko. Zdravilo je bolnik v omenjenem intervalu prejemal tri dni, nato pa smo časovni interval med odmerki rFVIIa postopno podaljševali, sprva na štiri ure, kasneje pa na šest in osem ur do ukinitve. Skupaj smo ga z rFVIIa zdravili deset dni. Menili smo, da gre za pridobljeno hemofilijo ob karcinomu prostate. Poleg zdravljenja krvavitve smo hkrati začeli tudi z imunosupresivnim zdravljenjem z metilprednizolonom (Medrol®) v odmerku 1 mg/kg telesne teže/peroralno dnevno in s ciklofosfamidom (Endoxan®) v odmerku 1000 mg dnevno peroralno, da bi znižali raven avtoprotiteles proti F VIII.⁵ Ob zdravljenju z metilprednizolonom in s ciklofosfamidom se je aPTČ vrnil na normalno vrednost, povečala se je raven F VIII, izginila pa so tudi inhibitorstva

Tabela 2: Dinamika aPTČ, F VIII in titra inhibitorjskih F VIII avtoprotiteles po začetku imunosupresivnega zdravljenja z metilprednizolonom in s ciklofosamidom.

Testi hemostaze	-1	1	4	11	13	19	33
aPTČ (26-36 s)	105,2	86,2	64,8	50,3	48,0	36,6	30,2
faktor VIII (F VIII) (0,8-1,2 E/mL)	0,04		0,06	0,11	0,27	0,48	1,55
Protitelesa proti FVIII (BE/mL)	2		2		1	0	0

aPTČ – aktivirani parcialni tromboplastinski čas, BE – Bethesda enote

protitelesa proti FVIII. Odmerke obeh omejenih zdravil smo postopno zniževali in po dveh mesecih zaradi nevarnosti oportunističnih okužb tudi ukinili, ker je v skladu s priporočili iz literature.⁵ Časovno dinamiko aPTČ, F VIII in titra inhibitorjskih avtoprotiteles proti F VIII prikazujemo v Tabeli 2.

Razpravljanje

Na pridobljene motnje hemostaze pomislimo, če se pri odraslem bolniku pojavijo neobičajne novonastale krvavitve, pogosto iz več telesnih področij hkrati. Vedno se pozanimamo o zdravilih, ki vplivajo na strjevanje krvi, kot so varfarini, nizkomolekularni in nefrakcionirani heparini, acetilsalicilna kislina, klopidogrel in tiklopidin.³ Pozorni smo tudi na morebitne pridružene sistemske bolezni, predvsem na jetrne in ledvične bolezni.^{1,2}

Če z anamnezo in kliničnim pregledom posumimo na pridobljeno motnjo hemostaze, se odločimo za osnovne presejalne laboratorijske preiskave hemostaze. Sem uvrščamo celotno krvno sliko, s katero ocenimo vrednost števila trombocitov, določitev aPTČ, PČ oz. INR, TČ (trombinski čas) ter koncentracije fibrinogena in njegovih razgradnih produktov. Prav je, da z zapiralnimi časi ocenimo tudi primarno hemostazo. Če na osnovi prejetih izvidov ocenimo, da so potrebne dodatne preiskave hemostaze, kot npr. določitev aktivnosti posameznih faktorjev hemostaze in testiranje v smeri vWB, jih opravimo v specializiranem hematološkem laboratoriju. Ko izključimo najpogostejše vzroke za pridobljene motnje hemostaze, moramo vedno pomisliti tudi na nekatere redke pridobljene motnje. Dve izmed njih smo opisali s kliničnima primeroma.

V prvem opisanem primeru je pri bolniku šlo za pridobljeno vWB oz. sindrom (vWS). To je sicer redka, vendar najverjetneje prereditko prepoznana pridobljena motnja strjevanja krvi.^{6,7} Klinična slika in laboratorijske preiskave, ki kažejo na okvaro primarne hemostaze, so podobni prirojeni obliki vWB. Od prvega opisa leta 1968 je do danes v literaturi opisanih več kot 300 primerov.⁴ Pri našem bolniku smo posumili na to motnjo zaradi neobičajno dolge in obsežne pooperativne krvavitve po vstavitvi srčnega spodbujevalnika, medtem ko v anamnezi nikoli poprej ni opazil nagnjenosti k podaljšanim krvavitvam. Klinični sum smo potrdili z laboratorijskimi testi hemostaze, ki so značilni za vWS (Tabela 1). Ugotovili smo namreč podaljšani vrednosti zapiralnega časa, ki kažeta na okvaro primarne hemostaze, zmanjšane ravni F VIII in VWF:ag, pa tudi zmanjšano odzivnost vWF na kolagen (VWF:CB) in glikopeptid Ib (GPIb).

Iz opisanih primerov v literaturi izhaja, da je pri več kot polovici bolnikov vzrok za pridobljeno vWS limfoproliferativna ali mieloproliferativna bolezen.⁴ Pri ostalih bolnikih so opisane sočasne druge rakave bolezni, avtoimunske bolezni, bolezni srca in obtočil, hipotiroidizem ter jemanje nekaterih zdravil. Pri našem bolniku smo ugotovili indolentni DP IgG kapa. V nekaterih primerih DP lahko imunoglobulini delujejo kot protitelesa proti cirkulirajočem kompleksu vWF in F VIII ter povzročajo večji očistek obeh iz bolnikove plazme. Pri IgG monoklonskih gamopatijah poročajo o uspešnem zdravljenju z IVIG, ki pa so pri IgM monoklonskih gamopatijah neučinkoviti.^{8,9,10} Razlog za to je zelo verjetno sestava komercialno dostopnih pripravkov IVIG. Ti vsebujejo človeške IgG, pridobljene iz plazme številnih krvodajalcev. Cirkulirajoči IgG v IVIG pa lahko od-



Slika 1: Bolnik s pridobljeno hemofilijo, ki ima obsežne krvavitve po koži na trebuhu. Slika je objavljena z dovoljenjem podjetja Novo nordisk®.

stranjujejo samo protitelesa vrste IgG, ne pa tudi vrste IgM.⁸ Tudi pri našem bolniku se je zdravljenje z IVIG izkazalo kot učinkovito, učinek pa je dolgotrajen (daljši od 10 dni).

Ostali načini zdravljenja krvavitev pri pridobljenem vWS ob IgG monoklonski gamopatiji so slabše predvidljivi in zato manj učinkoviti. Učinek dezmopresina (DDAVP) je kratkotrajen in slabše učinkovit kot pri prirojeni obliki vWB. Nadomestno zdravljenje s pripravkom Haemate P®, ki je osnova nadomestnega zdravljenja prirojene oblike vWB, ima pri pridobljenem vWS nepredvidljiv in kratek učinek. Vzrok je hiter očistek F VIII, ki je povezan z monoklonskim Ig.⁴ Za večje operativne posege, ki zahtevajo učinkovito hemostazo, je zdravljenje z njim premalo zanesljivo. Plazmafereza, zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili in rFVIIa pridejo v poštev le pri oblikah vWS, ki so odporne na omenjeno zdravljenje.^{4,10}

Pri drugem bolniku smo ugotovili pridobljeno hemofilijo, ki je avtoimunska bolezen. Vzrok je nastanek lastnih avtoprotiteles proti F VIII v bolnikovem krvnem obtoku. Okvirna incidenca je 1,5/milijon prebivalcev/leto, po 85. letu pa naraste na 15/milijon prebivalcev/leto.⁵ Za razliko od klasičnih prirojelih oblik – hemofilije A in hemofilije B – zbolijo tako moški kot ženske. Incidenca je za oba spola enaka.⁵ Če boleznini ne zdravimo, je umrljivost 22–31%.^{5,11}

Pri našem bolniku je bila v anamnezi prisotna neobičajno dolga krvavitev po izdrtju zoba. Že mesec dni pred tem je bolnik navajal številne novonastale podplutbe na koži po vsem telesu, v bolnišnici pa so ugotovili tudi krvavitve v skeletno mišičje. Kljub jasnim anamnestičnim in kliničnim podatkom o novonastalih motnjah strjevanja krvi, bolnik ni bil deležen primerne diagnostične obdelave. Ustrezni presejalni testi hemostaze na Stomatološki kliniki so pokazali le močno podaljšan aPTČ. Podaljšan aPTČ zabeležimo pri pomanjkanju F VIII, F IX, F XI in pri vWB, če bolnik prejema nefrakcionirani heparin (včasih je lahko »skrit« v infuzijskih mešanicah), ob prisotnosti lupusnih antikoagulantov v bolnikovi krvi in pri pridobljeni hemofiliji. V nadaljevanju smo s preiskavami hemostaze v bolnikovi krvi ugotovili nizko aktivnost F VIII in prisotnost inhibitorjskih protiteles proti F VIII v bolnikovi krvi (Tabela 2.). Tako smo postavili diagnozo pridobljena hemofilija, ki se od klasične prirojene hemofilije razlikuje po vzorcu krvavitev. Pri prirojeni hemofiliji so v ospredju krvavitve v velike sklepe, pri pridobljeni hemofiliji pa vidimo obsežne krvavitve v kožo, podkožje in telesne sluznice (Slika 1). Posebna entiteta je poporodna pridobljena hemofilija. Ta se pojavi navadno po prvem porodu kot nepojasnjena, podaljšana krvavitev iz rodil.⁵

Vzrok za pridobljeno hemofilijo najdemo okvirno pri polovici bolnikov.⁵ Lahko gre za pridružene avtoimunske bolezni, rakave bolezni, vključno z limfoproliferativnimi boleznimi, vnetne črevesne bolezni ali pa za vpliv nekaterih zdravil. Pri našem bolniku domnevamo, da je vzrok pridobljene hemofilije karcinom prostate, za kar pa nimamo čvrstega dokaza. Pri bolniku namreč niso opravili histološke preiskave tkiva pro-

state, s katero bi diagnozo potrdili. Proti karcinomski etiologiji pa govori dober bolnikov odziv na imunosupresivno zdravljenje z metilprednizolonom in s ciklofosfamidom, ki je pri pridruženih rakavih boleznih pogosto neučinkovito.⁵ Zato ni mogoče z gotovostjo izključiti idiopatske oblike pridobljene hemofilije.

Za zdravljenje pridobljene hemofilije ni na voljo enotnih smernic, saj je incidenca bolezni majhna in etiologija heterogena. Zato so prospektivne klinične raziskave domala neizvedljive.^{5,11} Načeloma pa pri zdravljenju najprej zaustavimo krvavitev, ki neposredno ogroža bolnika. Zdravimo lahko z rFVIIa v odmerku 90–120 µg/kg bolnikove telesne teže. Odmerek zdravila ponavljamo vsake 3 ure, dokler krvavitve ne ustavimo. Nato interval med zaporednimi odmerki postopno podaljšujemo. Učinek zdravljenja ocenjujemo s kliničnimi parametri, saj zanesljivih testov hemostaze, s katerimi bi ocenjevali učinkovitost zdravljenja, ni. Zdravimo lahko tudi s koncentratom aktiviranega protrombinskega kompleksa (FEIBA®), ki vsebuje aktivirane faktorje strjevanja krvi VII, IX in X.⁵ Odmerek zdravila je 50–100 enot/kg bolnikove telesne teže/12 ur v kratki intravenski infuziji. Celotni dnevni odmerek zdravila ne sme biti večji od 200 enot/kg/dan. Pripravku rFVIIa lahko dodamo še antifibrinolitik traneksamsko kislino (Ciklokapron®) v odmerku 500 mg *per os* ali *iv.*/6 ur. Tako preprečimo raztapljanje nastalih fibrinskih čepov. Pri zdravljenju s pripravkom FEIBO® za hkratno varno zdravljenje z antifibrinolitikom ni na voljo kliničnih podatkov, zato dodajanje odsvetujejo.^{12,13}

Sočasno z zaustavljanjem krvavitve uvedemo zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili, s katerimi poskušamo zmanjšati titer inhibitorских protiteles ali jih celo odstraniti iz bolnikovega krvnega obtoka, kar je dolgotrajen proces. Uporabljamo zdravila, kot so kortikosteroidi, ciklofosfamid, azatioprin, rituksimab in ciklosporin.^{5,14,15} V našem primeru je bilo zdravljenje z metilprednizolonom in s ciklofosfamidom optimalno učinkovito, bolnik pa tudi ni utrpel pridruženih okužb. Zdravljenje ocenimo kot učinkovito, če se vrednosti aPTČ in F VIII

vrneta na normalno raven, inhibitorška protitelesa pa izginejo iz bolnikove krvi.

Zaključimo lahko, da zdravniki ne smemo spregledati redkih, a življenje ogrožujočih bolezni. To velja tudi za redke pridobljene motnje hemostaze, kamor uvrščamo opisani bolezni, pridobljeni vWS in pridobljeno hemofilijo. Diagnosticiranje ni težavno, če opravimo pri bolniku v hemostazo usmerjeno anamnezo oziroma klinični pregled in okvirno poznamo diferencialne diagnoze nepravilnosti osnovnih laboratorijskih preiskav hemostaze. V primeru negotovosti je prav, da se vedno posvetujemo s hematologom.

Literatura

1. Fritsma GA. Managing the bleeding patient. *Clin Lab Sci* 2003; 16: 107–10.
2. Baglin T. Acquired bleeding disorders. *Clin Med* 2005; 5: 326–8.
3. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GYH. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002; 325: 828–34.
4. Franchini M, Lippi G. Recent acquisitions in acquired and congenital von Willebrand disorders. *Clin Chim Acta* 2007; 377: 62–9.
5. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566–76.
6. Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: is it an extremely rare disorder or do we see only the tip of the iceberg. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 565–8.
7. Federici AB. Acquired von Willebrand syndrome: an underdiagnosed and misdiagnosed bleeding complication in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 2006; 43: 48–58.
8. Staritz P, Krause M, Zimmermann R, Huth-Kühne A. Therapeutic algorithm for patients with acquired von Willebrand syndrome and monoclonal gammopathy. *Haemophilia* 2010; 16 Suppl 4: 35–44.
9. Federici AB, Stabile F, Castaman G, Canciani MT, Mannucci PM. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches. *Blood* 1998; 92: 2707–11.
10. Tiede A, Priesack J, Werwitzke S, Bohlmann K, Oortwijn B, Lenting P, et al. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 569–76.
11. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008; 112: 250–5.
12. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremettis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia* 2007; 13: 451–61.
13. Roberts HR, Monroe DM, White CG. The use of rFVIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004; 104: 3858–64.
14. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the UK hemophilia centre doctors organisation. *Blood* 2007; 109: 1870–7.
15. Holme PA, Brosstad F, Tjønnfjord GE. Acquired hemophilia: management of bleeds and immune therapy to eradicate autoantibodies. *Haemophilia* 2005; 11: 510–5.