

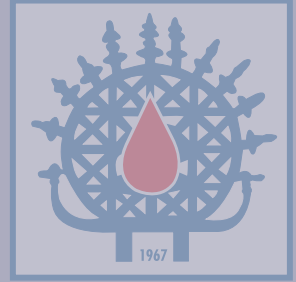
ULUSAL TEDAVİ KILAVUZU 2011

EDİNSEL HEMOFİLİ A

TANI VE TEDAVİ KILAVUZU

III. BÖLÜM

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ





EDİNSEL HEMOFİLİ A

Muzaffer DEMİR, Ayşegül ÜNÜVAR ve THD Hemofili Çalışma Grubu

TANIM

Edinsel hemofili A (EHA) daha önceden hemostaz sistemi normal olan bireylerde, faktör VIII'e (FVIII) karşı gelişen otoantikör (inhibitör) sonucu FVIII'in işlevinin inhibisyonuna bağlı nadir görülen bir kanama hastalığı olarak tanımlanır. Diğer pıhtılaşma faktörlerine karşı inhibitör gelişimi oldukça nadirdir.

SIKLIK VE ETİYOLOJİ

Sıklığı yaşla birlikte artar. Altmış dört yaştan küçük olgularda yıllık sıklık milyonda 0,3, 65-84 yaş aralığındaki olgularda milyonda 9 iken, 85 yaştan büyük olgularda milyonda 15 olarak saptanmıştır. Basit bir yumuşak doku kanamasından, uzuv kayıplarına ve ölüme kadar değişen morbidite ve mortalite yüksekliği gösteren bir tablodur. Ölüm oranları olgu serilerine göre değişmekle birlikte %9-22 arasındadır.

İnhibitör (otoantikör) oluşumuna yol açan neden, hastaların yaklaşık yarısında saptanamaz (idiyopatik). Diğer hastalarda ise sıklık sırasına göre altta yatan aşağıdaki hastalıklar yer alır.

- Kolajen-vasküler (RA, SLE) ve diğer otoimmün hastalıklar (yaklaşık %16-18)
- Habis kan hastalıkları (KLL, HDL, MM, Waldenström makroglobulinemisi, MDS, miyelofibrozu, eritrolösemi)
- Solid tümörler (prostat, akciğer, kolon, mide, baş-boyun, serviks, meme, böbrek tümörleri, melanom,)
- Gebelik, özellikle doğum sonrası dönem (yaklaşık %10)
- İlaç reaksiyonları (penisilin ve türevleri, sülfon grubu antimikrobikler, fenitoin, metil dopa, kloramfenikol,



interferon alfa, fludarabin, levodopa, klopidogrel)
(yaklaşık %3)

- Deri hastalıkları (psoriasis, pemfigus)
- İnfeksiyon ve aşılama (M. pneumoniae, hepatit B, hepatit C, influenza aşılması)
- Solunum sistemi hastalıkları (astım, KOAH)

KLİNİK

Edinsel hemofilinin, kalıtsal hemofiliden belirgin farklılıkları vardır. Bu farklı özellikler Tablo 3'te verilmiştir. **Kendisinde ve ailesinde kanama eğilimi öyküsü bulunmayan hastalarda aşağıda belirtilen klinik bulguların varlığında EHA'dan şüphelenilmelidir.**

- Purpura (yaygın ekimoz), hematoma ve yumuşak doku kanaması. Hemartroza nadir rastlanır.
- Cerrahi işlem sonrası uzun süreli kanama
- Doğum sonrası kanama
- Periton arkası kanama
- Sindirim sistemi ve ürolojik kanama
- Nöro-vasküler sorunlar yaratan kompartıman sendromu

Klinik tablo FVIII ve inhibitör titresi ile bir korelasyon göstermez. Kanama bulgusu olmadan sadece laboratuvar bulgusu ile de EHA'dan şüphelenilebilir.

Bu grup hastalar genellikle klinikte edinsel hemofili konusunda bilgi birikimi olmayan hekimlerle daha sık karşılaştıklarından tanılarının ve tedavilerinin gecikmesi kaçınılmazdır. Bu nedenle **kanamalı veya kanamasız EHA şüphesi olan veya tanısı alan bir hasta için bir hematoloji merkezine danışılmalı ve gerektiğinde hasta bekletilmeden bu merkeze gönderilmelidir.**



Tablo 3. Edinsel hemofili A'nın kalıtsal hemofili A'ya göre saptanabilen farklı özellikleri

	Kalıtsal Hemofili	Edinsel Hemofili
Sıklık (yıl)	1/10.000	Çocuklarda 0,045/milyon; erişkinlerde 1,5/milyon
Patofizyoloji	FVIII geninde bozukluk	FVIII'e karşı gelişen otoantikör
Tanı anında hasta yaşı	Genellikle çocuk	Genellikle ileri yaşta, gebelikle ilişkili olaylarda genç yaşta
Aile veya bireysel öykü	Var	Yok
Altta yatan hastalık	Yok	Var*
Kanama yeri	Eklem ve kas içi	Yumuşak doku, deri ve mukoza
Klinik bulguların ağırlığı	Faktör düzeyi ile ilişkili	Faktör veya inhibitör düzeyi ile ilişkili değil
Faktör VIII düzeyi	Çok düşük	Orta veya hafif düzeyde düşüklük
İnhibisyon kinetiği	Tip 1; tam inhibisyon	Tip 2; doğrusal olmayan inhibisyon nedeniyle artakalan FVIII saptanabilmektedir

*: Otoimmün hastalıklar, habaset, gebelik, ilaç reaksiyonları, deri hastalıkları, vd.

LABORATUVAR

Daha önceden hemostaz sistemi normal bir bireyde ani ortaya çıkan kanama varlığında veya kanama olmaksızın PZ normal ve aPTZ'si uzamış bulunan olgularda EHA'nın laboratuvar araştırması yapılmalıdır. APTZ'nin normalin üst sınırından >4 saniye olması aPTZ'de uzama olarak tanımlanır. PZ ve TZ'nin normal bulunduğu, tek başına aPTZ uzamasının saptandığı durumlarda, bir sonraki aşamada karışım testi yapmak gerekir. Normal havuzlanmış

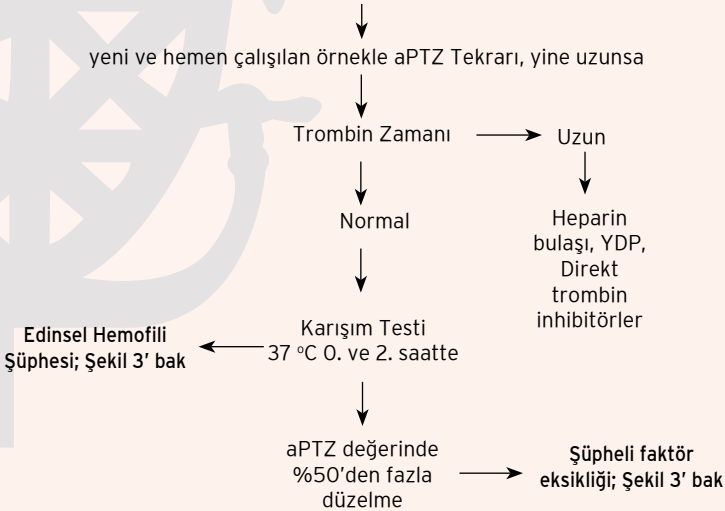


plazma ile hasta plazması 1:1 oranda karıştırılarak aPTZ değerinde düzelme olup olmadığına bakılır. aPTZ'de %50'den fazla düzelme olmaması inhibitör varlığını düşündürür.

Kanaması olmadan tek başına aPTZ uzaması saptanan olgularda eğer lupus antikoagülanı (LA) varsa FVIII düzeyinde düşüklük görülebilir ve yanlışlıkla EHA tanısı konabilir. **LA ile ayırıcı tanı bu nedenle dikkatlice yapılmalıdır.** LA ayırıcı tanısı için kaolin pıhtılaşma zamanı ve dilüe (seyreltilmiş) Russel'ın yılan zehir testi (DRVVT) yapılması zorunludur. APTZ'nin normal sınırlarda olduğu durumlarda klinik olarak şüphe duyuluyorsa, mutlaka FVIII düzeyine bakılmalı ve faktör düzeyi düşük ise inhibitör tayini yapılmalıdır. Bu hasta grubunda kontakt faktör eksikliği (FXII, prekallekrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen) olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır.

Şekil 2. Kanama bulgusu olmayan sadece aPTZ uzaması saptanan olgularda kullanılacak basamaklı tanı yöntemi

Kanama bulgusu olmadan sadece aPTZ uzaması (normalin üst sınırından ≥ 4 sn);
Protrombin zamanı normal

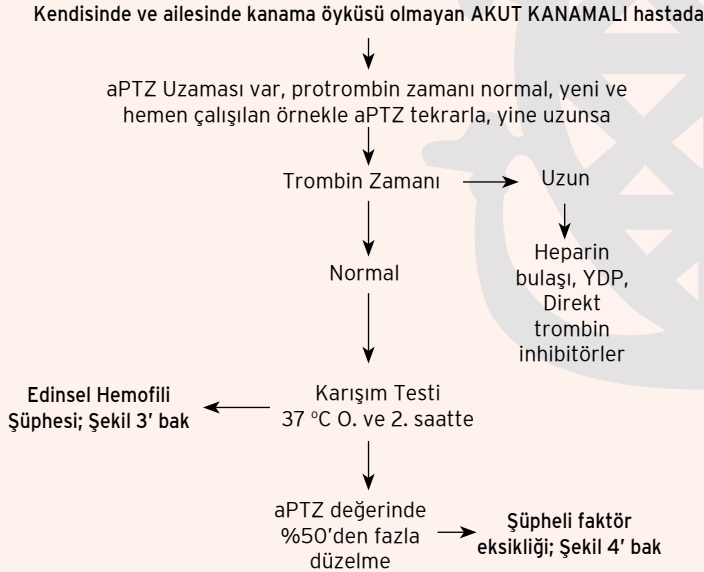




Bu aşamadan sonra inhibitör titresi için modifiye Bethesda testi yapılmalıdır. Bethesda testi FVIII'e karşı gelişmiş tip 1 kinetik inhibisyon gösteren alloantikör saptanması için geliştirilmiştir. Oysa EHA'da FVIII'e karşı gelişmiş otoantikörler tip 2 inhibisyon kinetiği özelliğinde doğrusal olmayan bir inhibisyon yaptıklarından, Bethesda yöntemi ile ölçülen inhibitör titresi tabloyu tam olarak yansıtmayabilir. Bu durum gözden kaçırılmamalıdır. Laboratuvar tanısında kullanılacak basamaklı tanı yöntemi Şekil 2, 3 ve 4'te verilmiştir.

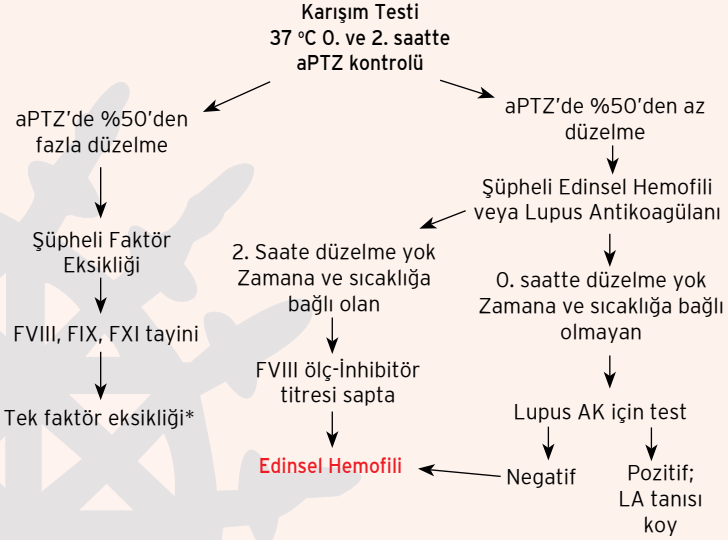
Klinik şüphe olduğunda, aPTZ uzaması saptanmasa bile faktör düzeyi ölçülmelidir. FVIII düzeyi klasik hemofilide olduğu gibi çok düşük değildir. Von Willebrand hastalığı dışlandıktan sonra FVIII düşüklüğü EHA'yı işaret eder. LA varlığında faktör düzeylerinin yalancı düşük çıkabileceği unutulmamalıdır.

Şekil 3. Kanama bulgusu olan hastada kullanılabilir basamaklı tanı yöntemi





Şekil 4. Edinsel Hemofili A'da karışım testi sonrası kullanılabilen basamaklı tanı yöntemi



* FXII ve kontakt faktör eksikliklerinde kanama olmadığı için sadece aPTZ uzaması durumunda dikkate alınmalıdır.

TEDAVİ

EHA tanısı almış bir hastanın izlem ve tedavisinin bir hematoloji merkezinde yapılması gereklidir. Tedavi 3 ana bölüme ayrılmaktadır.

1. Kanama atağının durdurulması,
2. İnhibitörün yok edilmesi (immunosupresif tedavi)
3. Varsa, altta yatan hastalığın tedavisi

Hastanın travmadan ve yaşamsal tehdit olmadığı sürece girişimsel işlemlerden uzak tutulması gerekir. Kanamayı durdurucu önlemlerle birlikte inhibitör yok etme tedavisine de başlanmalıdır.

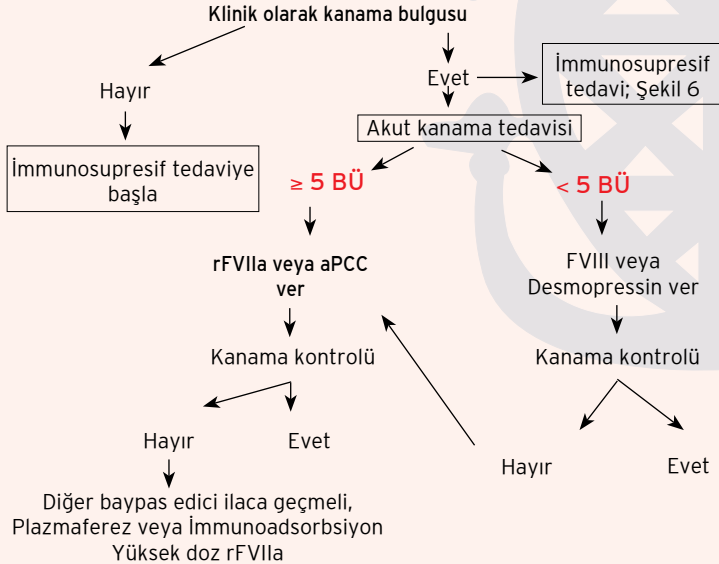


Akut Kanama Ataklarının Tedavisi

Tanının ilk haftası içinde görülen erken ölümler sindirim sistemi ve akciğer kanamasına bağlıdır. Geç dönem ölüm nedenleri ise kafa içi ve periton arkası kanamalarıdır. İnhibitör yok edilemediğinde, tanıdan sonraki ilk 5 ay içinde ölümcül kanama oranı yüksektir. Kanamaların tanısında klinik değerlendirme ile görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kanamanın şiddetini değerlendirmede hastanın Hb ve Hct değerleri bazen görüntülemeye daha yararlı olabilmektedir.

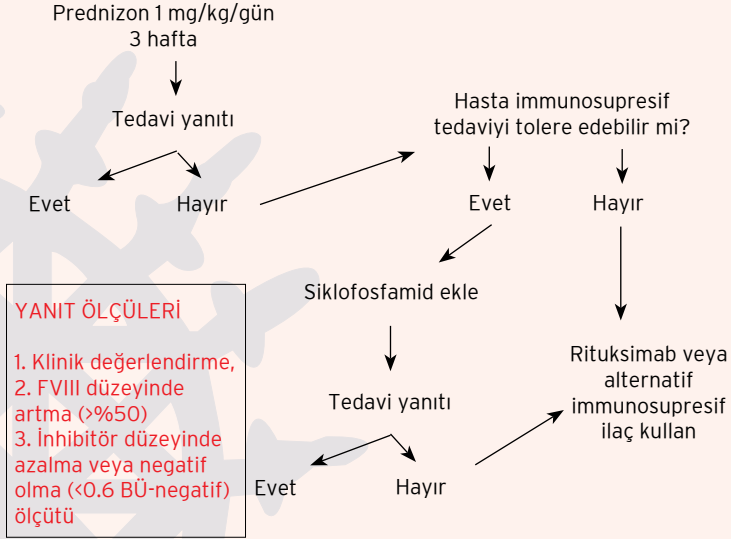
Akut kanamalı hastanın tedavisine ivedilikle başlanmalıdır. Tedaviye başlarken FVIII düzeyi ve inhibitör titresinin önemi yoktur. Birinci basamakta kanamayı durdurmak için inhibitörü baypas edici ilaçlar kullanılmalıdır (Tablo 4). Baypas edici ilaçların kullanımı ile ilgili basamaklı kullanım yöntemi Şekil 5'de verilmiştir.

Şekil 5. Kanaması olan bir edinisel hemofili A olgusunda basamaklı tedavi yöntemi





Şekil 6. EHA'da inhibitörün yok edilmesi için basamaklı tedavi yöntemi



İnhibitör titresinin 5BÜ'nün altında ve üstünde olmasına göre başlanması gereken ilaç farklı olabilmektedir. Düşük titrelerde desmopressin veya yüksek doz FVIII verilebilir. Ancak hastanın klinik tablosunun şiddeti inhibitör titresi ile iyi bir korelasyon göstermediğinden düşük titreli hastaların tedavisinde ilaç seçerken klinik tablo gözden kaçırılmamalıdır.

İnhibitör titresinin 5 BÜ'den büyük olduğu durumlarda, aktive rekombinan FVII (rFVIIa) veya aktive protrombin kompleksi konsantrasyonunun (aPCC) inhibitörü baypas edici ilaç olarak ilk basamakta kullanılması önerilir. Bu ilaçların dozu ve kullanım süreleri inhibitörlü klasik hemofili hastalarından elde edilen verilere göre kararlaştırılmıştır. Kullanım süreleri konusunda da bir fikir birliği yoktur. Kanamanın şiddetine ve yerine göre tedavi süresi 24-72 saat olmalıdır. Ancak tedavi süresi olgudan olguya değişiklik gösterdiğinden kanama duruncaya kadar devam edilmesi önerilir.



rFVIIa, 2-3 saatte bir 90 µg/kg, hemostaz sağlanıncaya kadar yapılması önerilir. aPCC'nin ise, her 8-12 saatte bir, 50-100 İÜ/kg hemostaz sağlanıncaya kadar yapılması önerilir. APCC'de günlük toplam doz en fazla 200 İÜ/kg olmalıdır.

Bu iki ilacın da en önemli yan etkisi tromboembolik olaylardır. Klasik hemofilide trombotik olay sıklığı fazla olmamasına rağmen EHA'da durum daha farklıdır. EHA olguları, gebelik dışında, genellikle ileri yaşta ve sigara içimi, hipertansiyon, tip 2 diyabet, obezite gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin sık görüldüğü, bir hasta grubudur. Klasik hemofilide tromboemboli sıklığı %1'in altında iken, EHA'da bu oranın daha yüksek olabileceği dikkatten kaçmamalıdır.

Her iki ilacın da etkililik ve güvenilirliğini değerlendirecek, geçerliliği kanıtlanmış bir laboratuvar izlem yöntemi tanımlanmamıştır. Ancak trombin oluşum testi ve tromboelastografi yöntemleri umut verici olup, geliştirilmeleri gerekmektedir.

Tablo 4. Edinsel hemofilili A'da akut kanama tedavisinde kullanılan ilaçlar ve özellikleri

İlaçlar	Doz	Doz aralığı	Süre
rFVIIa	90 µg/kg	2-3 saatte bir, bolus i.v.	Hemostaz sağlanıncaya kadar
aPCC	50-100 İÜ/kg (en fazla günlük doz 200 İÜ/kg/gün)	8-12 saatte bir, bolus i.v.	Hemostaz sağlanıncaya kadar
FVIII konsantresi	20-50 İÜ/kg	6-8 saatte bir, bolus i.v.	Baypas yapıcı ilaçlara ulaşılmıyorsa veya hastanın inhibitör titresi düşükse denenebilir.
Desmopressin*	0,3 µg/kg (en fazla 30 µg)	Tek-2 doz, i.v.	Düşük inhibitör titresi varlığında, hafif-ciddi olmayan kanamalarda

*Desmopressin edinsel hemofilide ruhsatlı olmadığından endikasyon dışı olarak kullanılabilir.



Tedavinin etkinliği hematomun oluşturduğu ağrı, hematomun boyutlarının görüntülenmesi, Hb/Hct düzeyleri ile değerlendirilir. Kanamanın ve transfüzyon ihtiyacının devam etmesi, transfüzyona rağmen Hb değerlerinin değişmemesi veya azalması, hematomun boyutlarının artması, tedaviye rağmen hematom ağrısının azalmaması ve 48 saatlik tedaviye rağmen bulguların değişmemesi tedavi başarısızlığı olarak tanımlanır. **Tedavi başarısızlığında baypas edici ilacın değiştirilmesi önerilir.** Her iki baypas edici ilacın birlikte/ardışık kullanımı tromboemboli komplikasyonu nedeniyle önerilmez. Antifibrinolitik ilaçların baypas edici ilaçlarla birlikte kullanımı tartışmalıdır. Traneksamik asit ile aPCC'nin birlikte kullanımı önerilmez. rFVIIa ile traneksamik asit birlikteliği mukoza kanamalarında kullanılmaktadır. Ancak tromboembolik olaylar nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır.

İnhibitör Yok Etme Tedavileri (İmmunosupresif tedavi)

İmmunosupresif tedavinin temel amacı inhibitörün yok edilmesi ve kanama tekrarının engellenmesidir. Çocuklarda, doğum sonrası dönemde ve ilaçla ilişkili olgularda spontan remisyon görülebilmektedir (%3). Ancak hangi olgularda inhibitörün kendiliğinden kaybolabileceğini önceden kestirmek mümkün olmadığından, bu olgular da yüksek kanama riski altındadırlar. **İmmunosupresif tedaviye tanı konular konmaz acilen başlanmalıdır.**

Kullanılan ilaçların etkililik ve güvenilirliği ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. **En sık uygulanan ilk basamak tedavi ilacı prednizolondur. Tek başına, 1 mg/kg/gün prednizolon önerilir. Bazı olgularda prednizolonun siklofosfamidle birlikte kullanımı da önerilmektedir.** Geriye dönük çalışmalardan elde edilen verilere bakıldığında prednizolonun siklofosfamid ile birlikte kullanımının, tek başına prednizolona üstünlüğü gösterilememiştir. Bu durumda yan etkiler göz önüne alınarak önce tek başına prednizolon kullanımı, 3 hafta sonra yanıt alınmaz ise, birlikte kullanım gündeme gelmelidir (Tablo 5). Prednizolonun 3 hafta kullanımı sonrası değerlendirme yapılmalıdır. Yanıt varsa 4-6 haftaya tamamlamalıdır. Siklofosfamid eklenecekse, ağızdan 1-2 mg/kg dozda verilmelidir. Siklofosfamid yaklaşık toplam 6 hafta kullanılmalıdır.

Yanıt ölçütleri olarak klinik değerlendirme, FVIII düzeyinde



artma ve inhibitör düzeyinde azalma kabul edilmektedir. Üç hafta sonra bildirilen ölçütlerde beklenen yanıt olmaz ise ikinci basamak tedaviye geçilmelidir. Kortikosteroidle remisyona girme süresi yaklaşık 5 haftadır. İzlem haftalık yapılmalı, izlem sırasında aPTZ, FVIII aktivitesi ve inhibitör düzeyi saptanmalıdır. Yanıt alınan olgularda izlem 15 günde bir yapılmalıdır.

İmmunoadsorpsiyon ve plazmaferez yöntemi ile inhibitör uzaklaştırma işlemi yaşamı tehlikeye sokan durumlarda denenebilir. İnhibitörü uzaklaştırma amacıyla yüksek doz immunoglobulin (İvlg) tedavisi önerilmez.

Kanaması olmayan ancak başka nedenle aPTZ uzaması saptanmış olgularda edinisel hemofili tanısı konmuşsa morbid ve mortal olabilen kanama atakları görülebileceğinden hemen immunosupresif tedaviye başlanmalıdır.

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi edinisel hemofilide de kortikosteroid ve immunosupresif ilaçlarla yanıt alınamayan hastalarda anti-CD20 monoklonal kimerik antikoru olan rituksimabın kullanılması önerilir. Ancak bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar olmadığından veriler olgu serilerinden elde edilmiştir. Haftada bir toplam dört kez 375 mg/m² dozunda kullanılır. Steroid ve/veya siklofosamid ile birlikte kullanıldığında başarı şansı artmaktadır.

Tablo 5. Edinsel hemofili A'da inhibitörü yok etme yöntemleri

Tedavi Basamağı	Seçenek	Doz-Veriliş Yolu	Değerlendirme	Süre	Yanıt Oranı (%)
Birinci basamak	Prednizolon	1 mg/kg, oral	3 hafta sonra,	3 hafta sonra yanıt varsa toplam 4-6 hafta; yanıt yoksa ikinci basamağa geç	58.2-76
İkinci Basamak	Prednizolon* Siklofosamid	1 mg/kg, oral 1.5-2 mg/kg, oral		Yaklaşık 6 hafta	69.2-75
	Siklofosamid intravenöz kullanılacaksa	10 mg/kg 1-2. gün, sonra 1.5-2 mg/kg oral yolla 8 gün			
Üçüncü Basamak	Ritüksimab*	375 mg/m ²		Haftada bir 4 kez	80.9

*Ritüksimab edinisel hemofilide ruhsatlı olmadığından endikasyon dışı olarak kullanılabilir.



İmmunosupresif tedavi sonrası inhibitörün tam olarak yok edilmesi inhibitör titresinin <0.6 BÜ/ml ve FVIII aktivitesinin %50'den yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. Tam yanıt alınan hastaların nüksünü saptayabilmek için izlem göstergeleri ve kontrol aralıkları Tablo 6'da verilmiştir. İmmunosupresif tedavi kesildikten sonra nüks oranı %20 dolaylarında olup, yaklaşık 7-9 ayda (1 hafta-14 ay) görülmektedir.

Tablo 6. Remisyonda olan edinsel hemofili A olgusunda immunosupresif tedavi kesilmesi sonrası izlem

Remisyon sonrası	aPTZ	FVIII Aktivitesi (%)
<6 ay	Aylık	Aylık
6-12 ay	Her 2-3 ay	Her 2-3 ay
>12 ay	Her 6 ay	Her 6 ay

ÇOCUKLARDA EDİNSEL HEMOFİLİ

Erişkinlerde 1,5/milyon sıklığında olan edinsel hemofilinin çocuklarda sıklığı yaklaşık 0,045/milyon olarak verilmektedir. Kanama tipi ve immunosupresyon yanıtı erişkine benzemekle birlikte, prognoz genellikle erişkinden daha iyidir, inhibitörler daha çabuk ve daha fazla oranda kaybolur. Spontan tam remisyon ihtimali de yüksektir, semptom vermeden seyredebilir. Bu nedenle, çocuk hastalarda immunosupresif tedavi kararının hemen alınmaması, hastanın takibine ve kanama bulgularının varlığına göre karar verilmesi önerilmektedir. **En yüksek remisyon oranı enfeksiyonla ya da antibiyotik kullanımı ile birliktelik gösteren olgularda elde edilmiştir (%100).** Literatürde, edinsel hemofili tanılı gebe annelerden doğan bebeklerde (5 vaka), antikorların bebeğe geçişine bağlı olarak intrakranyal kanama gelişimi bildirilmiştir (3 bebek asemptomatik iken). Bu dönemdeki olguların bebekleri daha dikkatli değerlendirilmelidir.

SONUÇ

Edinsel hemofili nadir görülen ancak morbidite ve mortalitesi yüksek bir tablodur. EHA'da en önemli sorun tanının geç konulması ve hastaların genellikle hematoloji dışı kliniklere yatırılmış olmasıdır.



İlgili hekimlerin bilgi ve farkındalık düzeyinin artırılması ve hastaların ivedilikle hematoloji bölümlerine danışılması gerekmektedir. Bu kılavuzun temel amacı bu konuda farkındalığın artırılması, ilgili hekimlerin ellerinde kolay uygulanabilir güncel bir belgenin bulunması ve uygulamaların belli bir standart içinde yapılmasının sağlanmasıdır.



Yararlanılan Kaynaklar

1. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109(5):1870-7.
2. Collins PW, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano MEM, Shima M, St-Louis J, Lévesque H. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Research Notes* 2010, 3: 161.
3. Sood SL, Kessler CM. Acquired inhibitors to factor VIII. In: *Textbook of Hemophilia*, Eds. Lee C, Berntop E, Hoots K. 2. Edition, 2010, Wiley-Blackwell Publication, Oxford UK, pp. 81-87
4. Kasper CK. Laboratory tests for factor VIII inhibitors, their variation, significance and interpretation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2 (Suppl 1):7-10.
5. Greaves M, Cohen H, MacHin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2000;109(4):704-15.
6. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009 ; 94(4):566-75.
7. Giangrande P. Acquired hemophilia. WFH treatment of hemophilia monograph series. December 2005; 38:1-8.
8. Collins PW, Percy CL. Advances in the understanding of acquired haemophilia A: implications for clinical practice. *Br J Haematol* 2010;148(2):183-94
9. Tengborn L, et al. Acquired haemophilia - Nordic guidelines for diagnosis and treatment working group on acquired haemophilia of the nordic haemophilia centres. version: 2007-02-13, valid until 2008-12-31.



10. Shetty S, Bhave M, Ghosh K. Acquired hemophilia A: Diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev* 2011; 10(6): 311-6.
11. Baudo F, Caimi T, de Cataldo F. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Haemophilia* 2010;16(102):102-6.
12. Holme PA, Tjonnfjord GE. Management of acquired hemophilia: A literature review. *JCD* 2009; www.slm-hematology.com
13. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. Acquired hemophilia in pediatrics: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(4):606-11.