

Förvärvade blödningstillstånd

Cecilia Karlström

ST kurs Benign Hematologi

2024-04-23

Introduktion

- Förvärvade ovanliga blödningstillstånd
- Sekundära till hematologiska, autoimmuna eller kardiovaskulära tillstånd, cancer, eller leversjukdom
- Spontana/idiopatiska förekommer

- Förvärvad Hemofili A (aHA)
- Förvärvad von Willebrands sjukdom (avWD)
- Leversjukdom

Symtom

- När misstänka?
- Märkliga blödningar hos personer utan tidigare blödningsbenägenhet
- Purpura och spontana mjukdelsblödningar
- Äldre (män) samt kvinnor post-partum

Fall 1

- 52-årig man
- 2017 akut leverinflammation, misstanke om autoimmun hepatit
- Recidivfri
- Muskulära besvär senaste 6 månaderna
- Oväntat stort blåmärke vid padelspel ett par veckor tidigare
- Utbredda blåmärken över lår bilateralt
- Söker då VC

VC tar prover...

- Hb 85
 - Trombocyter 420
 - APT-tid 98
 - PK 1,0
 - CRP 59
 - SR 56
-
- Kontakt med koagulationsjouren... men patienten söker också ortopedakuten

Inläggning

- Patient tas över till Karolinska sjukhuset
- Sätts in på Cyklokapron 500mg 3+3+3
- Faktor VIII akut $<0,10$

- Tillägg FEIBA (factor eight inhibitor bypassing activity)
- Dosökas dagen efter pga nya hematom

Utredning

- Serologi för autoimmun hepatit - negativ
- DT thorax/buk – inget malignitetsmisstänkt

- Transfunderas på Hb 75
- Sätts in på Prednisolon 1 mg/kg/dygn

- Efter 3 dagar förbättrad koagulation, inga nya blödningar
- Känner sig uppvarvad, svårt att sova på nätterna

Fortsättning

- Svar på antikroppar mot FVIII
 - 58 vid inläggning
 - Stigande till 178 efter 3 dagar
- Efter 1 vecka startas Rituximab
- Sakta stigande FVIII
- FEIBA trappas ner
- Efter 16 dagar smärta i höger ljumske
- DT angio visar nytillkommen blödning i iliopsoas...

Inkomst

Kortison

Rituximab

Ny blödning



	22-01-25	22-01-26	22-01-28		22-01-30	22-02-04	22-02-05	22-02-07		22-02-09	22-02-11	22-02-12
	21:08	06:20	06:18	10:05	05:29	05:43	08:59	06:02	09:02	04:42	06:02	05:45
<input type="checkbox"/> P-Faktor VIII, akut	<0.10*			<0.10*		<0.10*		0,11*		<0.10*	0,12*	0,14*
<input type="checkbox"/> P-Faktor VIII (enz)	0,043* #	0,036* #	0,041* #		0,041* #		0,067*	Koagel	0,096* #			
<input type="checkbox"/> P-Faktor VIII-ak	52* #	52* #	49* #		178* #				94* #			

Två steg fram och ett steg bak...



- ...patienten mycket nedslagen
- Ordentligt smärtpåverkad
- FEIBA återinsätts

- 10 dagar efter blödningen är läget lite bättre
- Nu har patienten alltså varit inlagd nästan en månad
- Antikroppar i sjunkande
- F VIII fortsatt 0,11-0,14

Det tar aldrig slut...

- FEIBA trappas ner
 - Kortisonnedtrappning påbörjas
 - Patienten är fortfarande inlagd...
-
- Sjunkande Hb
 - Positivt F-Hb
 - Koloskopi: sår i caecum – kortisonbiverkan?
 - Tillkomst av hudutslag efter koloskopin

Slutet gott, allting gott?

- Hudutslagen går i regress efter seponering av Bactrim
- Kan skrivas ut efter 47 dagar

- I utskrivningsmeddelandet: “Faktor VIII är i stigande och likaså ditt blodvärde. Därför kan vi med glädje skriva ut dig från avdelningen.”

- Prednisolon kan sättas ut helt efter 6 månader
- Inget återfall

Förvärvad hemofili A - aHA

- Ovanligt tillstånd 0,1-0,6/100000/år
- Alla åldrar men vanligare hos äldre
- Medelålder 70 år
- 30-50% med associerad autoimmun sjukdom eller malignitet

Patofysiologi aHA

- Neutraliserande antikroppar mot faktor VIII
- Oftast väldigt låga nivåer men fortfarande mätbara
- Dock dålig effekt av kvarvarande faktor VIII

Utredning

- Blodstatus
- Koagulationsprover
 - APTT 2-3 ggr normalvärdet
- Mixing test kan vara värdefullt

- FVIII-aktivitet
- FVIII-ak

Behandling



1. Hantera blödning/hemostas



2. Eradikera antikropparna

Blödning/hemostas

- Förstahandsbehandling är sk bypassing agents
- Tex protrombinkomplexkoncentrat (aPCC) och rekombinant aktiverad faktor VII (rFVIIa)
- Vid slemhinneblödningar tillägg av tranexamsyra

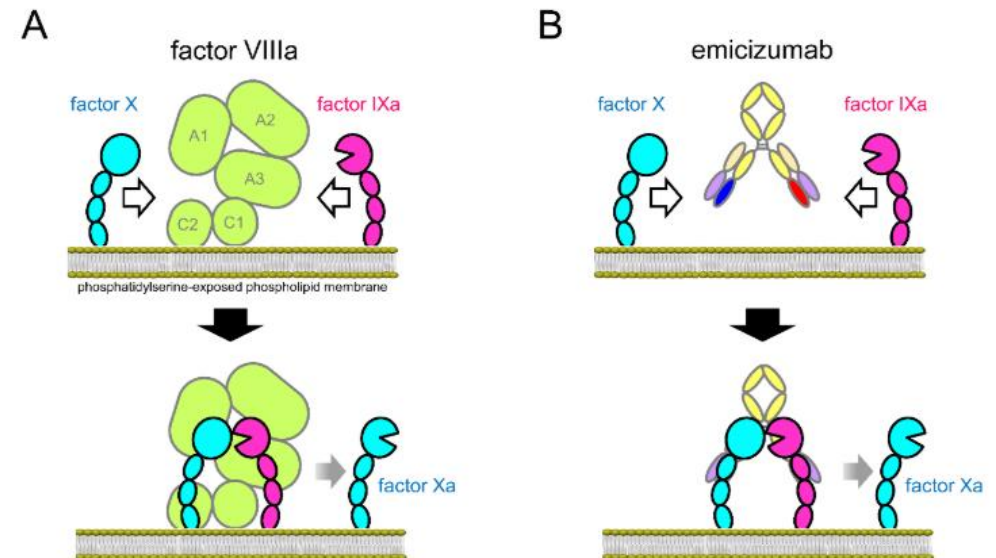
- Klinisk bedömning av effekt
- Äldre patienten med komorbiditet har ökad risk för komplikationer
 - Trombos
 - FEIBA – aHUS (fallrapporter)

Eradijera antikroppar

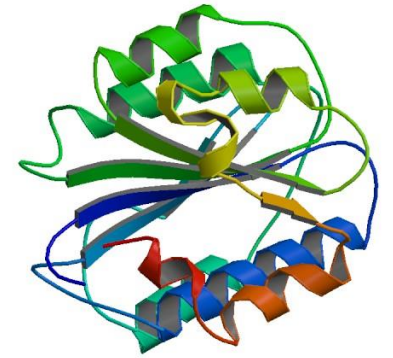
- Prednisolon 1 mg/kg/dygn
- Startas så snart som möjligt

- Tillägg av antingen Cyklofosamid eller Rituximab
Alltid?
Om ej svar inom en viss tid?
Antagligen bättre resultat med kombination
Individuell bedömning

- Emicizumab – en bispecifik antikropp



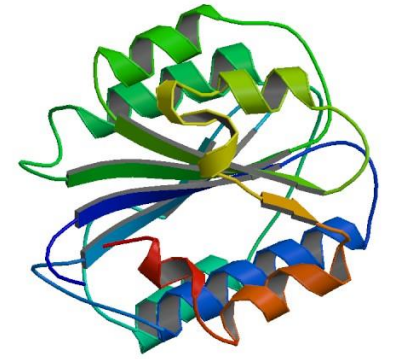
Fall 2



- 85-årig kvinna med eosinofil astma och mild kortisolbrist
- Utredd på Hemostasmott pga blödningsbenägenhet
- Hysterektomerad i 40-årsåldern utan blödning
- Långvariga besvär med hudblödningar, ökande senaste åren
- Spontan blödning höger överarm ett par månader senare

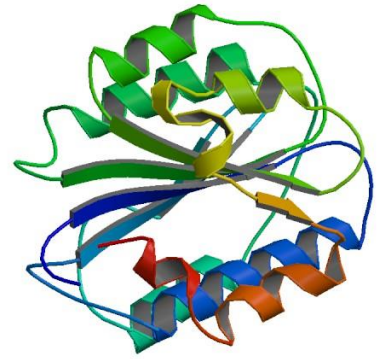
Labsvar

- Blodstatus ua



	20-12-21
	14:57
<input type="checkbox"/> P-PK(INR)	0,9 #
<input type="checkbox"/> P-Faktor VIII (enz)	0,20* #
<input type="checkbox"/> P-VWF: Ag	0,32* #
<input type="checkbox"/> P-VWF GP 1bA (aktiv.)	0,15* #

Bedömning



- Sannolikt förvärvad von Willebrands sjukdom
- Allmänna råd

- Inkommer akut pga fall April -21
- Subduralhematom
- Svarar ej på Haemate (vWF+FVIII konc)
- Behandling med IVIG, vilket hon svarar på

Inkomst



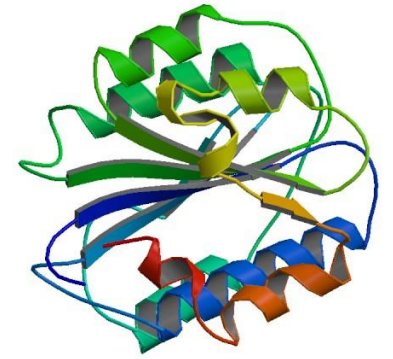
Haemate



IvIG



		21-04-21				21-04-22			21-04-23	21-04-24	21-04-25
		09:34	16:00	17:49	21:14	05:48	08:09	09:18	05:07	05:19	06:00
<input type="checkbox"/>	P-Faktor VIII, akut	0,59	Otilr m...	0,60	1,06	0,58	0,46*	1,15	0,93	1,43	>1.80*
<input type="checkbox"/>	P-VWF GP 1bA, akut	0,36*	Otilr m...	<0.15* #	0,67	<0.15*	<0.15*	0,66	1,19	>1.5*	>1.5*



- M-komponent

S-Immunglobulin A	0,97	g/L	0,88-4,50
S-Immunglobulin M	2,5*	g/L	0,27-2,10
S-Immunglobulin G	4,7*	g/L	6,7-14,5
S-Proteinfraktioner	Se kommentar		

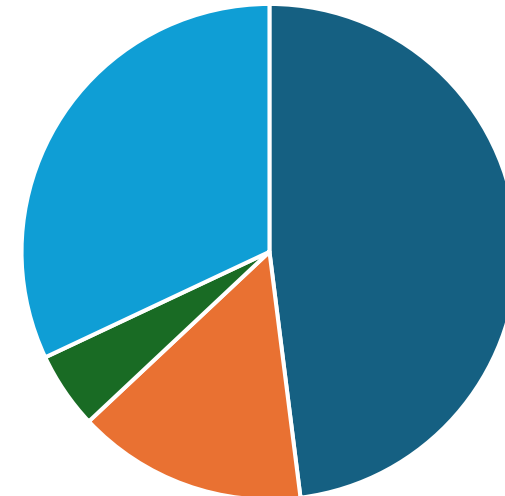
SERUM: Vid immunfixation ses en M-komponent av typ IgG-kappa, ca 0,5-1 g/L.
Sänkt IgG-nivå. Lätt polyklonal IgM-ökning. Tecken på lätt inflammatorisk aktivitet. Måttlig hypoalbuminemi. /Daniel Eklund, ST-läkare

Diagnos och fortsättning

- Förvärvad von Willebrands sjukdom sekundär till MGUS
 - Långsam regress av subduralhematom
 - Vissa svårigheter att få tag på Privigen
 - Närmare en månads inneliggande vårdtid
-
- Diskuteras myelombehandling för att komma åt orsaken – MGUS
 - Patienten avböjer
 - IvIG vid behov inför ingrepp och vid akut blödning

Förvärvad von Willebrands sjukdom - avWD

- Ovanligt och heterogent tillstånd
- Bra att komma ihåg inom onkologi/hematologi
- Screening vid onormal och oförklarlig blödning
- Eventuellt inför invasiva ingrepp



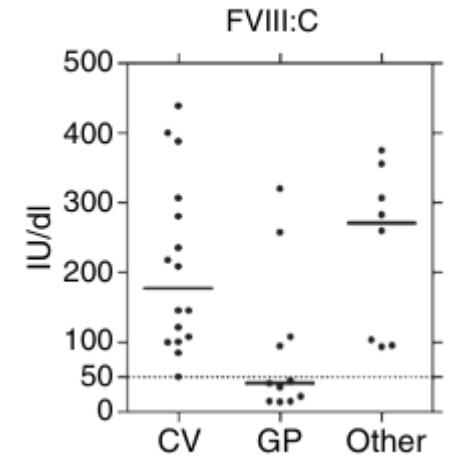
■ Lymfoproliferativa ■ Myeloproliferativa ■ Solida tumörer ■ Övriga

Patofysiologi avWD

- Flertal olika mekanismer beroende på associerat tillstånd
- Mekaniska hjärtklaffar och LVADs: nedbrytning av vWF multimerer (med hög molekylvikt) pga mekanisk stress/proteolys
- Plasmacellssjukdomar och autoimmuna sjukdomar: autoantikroppar mot vWF domäner
- Adsorption av HMW multimerer på tumörceller har också beskrivits = ökad clearance
- Vid essentiell trombocytos sannolikt adsorption till trombocyter – korrelation till TPK-värdet

Utredning

- Blodstatus
- Koagulationsprover
 - Förlängd APT-tid (när låg faktor VIII)
 - vWF-antigen: normal till lätt sänkt
 - vWF-aktivitet/RCo/CB: sänkt
 - FVIII: normal eller sänkt
- Proteinfraktioner, DT thorax/buk, ANA etc



Tiede A et al. Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. J Thromb Haemost 2008

Behandling



1. Hantera akut
blödning/hemostas



2. Profylax vid
risksituationer



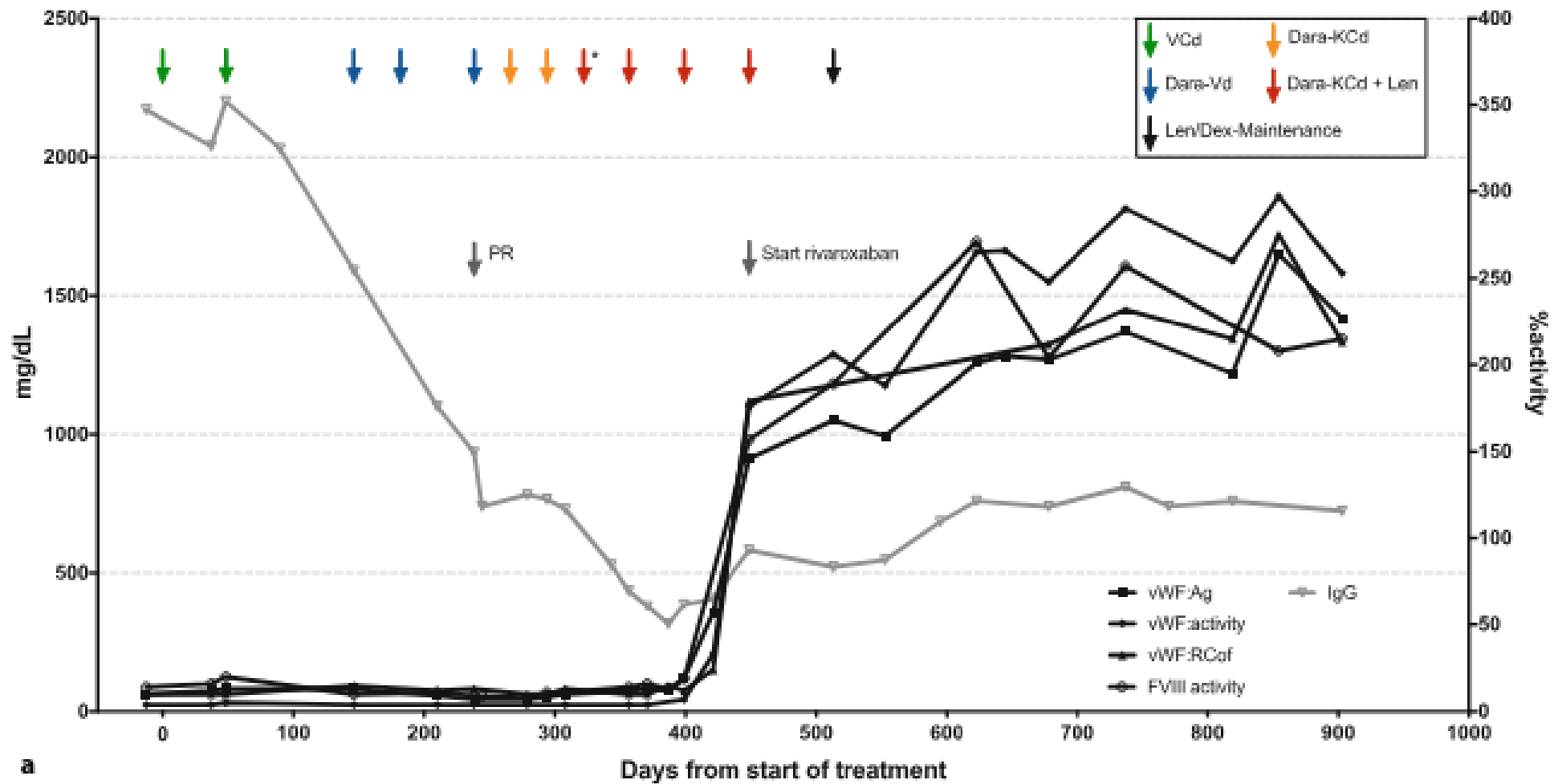
3. Behandla
underliggande tillstånd

Blödning/hemostas/profylax

Underliggande tillstånd	Behandling
Kardiovaskulära	vWF/FVIII koncentrat, tranexamsyra
Lymfoproliferativa -IgG MGUS -IgM MGUS Myelom, lymfom	IvIG Plasmaferes, desmopressin, vWF/FVIII koncentrat, tranexamsyra Desmopressin, vWF/FVIII koncentrat, tranexamsyra, IvIG
Myeloproliferativa	Desmopressin, vWF/FVIII koncentrat, tranexamsyra
Autoimmuna	IvIG, desmopressin, vWF/FVIII koncentrat

Behandling av underliggande tillstånd

- Beroende på tillstånd
- Individuell bedömning av behandlingsindikation/behov
- Underskatta inte blödningsrisken och påverkan på livskvalitet



Jeryczynski, G *et al.* Successful treatment of acquired von Willebrand syndrome associated with monoclonal gammopathy. *Wien Klin Wochenschr* (2022)

