

ARTÍCULO ORIGINAL

► DEFICIENCIA ADQUIRIDA DEL FACTOR VIII. UN EJEMPLO CUANDO LA CIRUGÍA PUEDE SER PERJUDICIAL Y NO PARA SALVAR VIDAS.

AUTORES:

DRES. M. OLSEN DAWN⁽¹⁾ / M. GUSTAFSON⁽²⁾ / LUIS R. LEON JR.⁽¹⁻²⁾

⁽¹⁾ARIZONA COLLEGE OF OSTEOPHATIC MEDICINE (AZCOM)

⁽²⁾UNIVERSITY OF ARIZONA HEALTH SCIENCE CENTER (AHSC), AND TUCSON MEDICAL CENTER (TMC)– VASCULAR SURGERY SECTION, TUCSON, ARIZONA

Recibido: Noviembre 2011

Aceptado: Diciembre 2011

Correspondencia: Luis R Leon Jr., MD, RVT, FACS

- Agave Surgical Associates, PC

- TMC- Department of Vascular and Endovascular Surgery

- AHSC - Associate Professor of Surgery

- Clinical Associate Professor, Division of Clinical Education – Faculty of the Arizona College of Osteopathic Medicine (AZCOM)

5240 East Knight Drive. Suite 118 - Tucson, AZ 85712 - Phone: 520-320-5665

luisrleon1@gmail.com

RESUMEN

La hemofilia adquirida A es una condición extremadamente rara que ocurre en una persona en un millón por año. Puede causar riesgo para la vida por causar episodios de sangrado durante la edad adulta, debido a la producción de auto-anticuerpos que inactivan el factor VIII.

Su tratamiento suele incluir la inmunosupresión y la cirugía se debe evitar en lo posible. Presentamos dos casos que nos tocó tratar, y realizamos una recopilación somera de la bibliografía, a fin de enfatizar la necesidad de no realizar tratamiento quirúrgico en estos casos.

Palabras clave: Hemofilia adquirida A. Trastornos hemorragíparos. Hemofilia A adquirida. Cirugía vascular.

RESUMO

DEFICIÊNCIA ADQUIRIDA DO FATOR VIII. UM EXEMPLO DE QUANDO A CIRURGIA PODE SER PREJUDICIAL E NÃO VINCULADA A SALVAR VIDAS.

A hemofilia adquirida A é uma condição extremamente rara que pode ocorrer com a probabilidade de um caso em um milhão de pessoas por ano. Pode causar risco para a vida por causar episódios de sangramento

durante a idade adulta, devido à produção de autoanticorpos que inativam o fator VIII.

Seu tratamento geralmente inclui a imunossupressão, e a cirurgia deve, dentro do possível, ser evitada. Apresentamos dois casos por nós tratados, e realizamos um breve resumo da bibliografia, com a finalidade de enfatizar o propósito de não realizar tratamento cirúrgico nestes casos.

Palavras chave: Hemofilia adquirida A. Trastornos hemorrágicos. Hemofilia A adquirida. Cirurgia vascular.

SUMMARY

ACQUIRED FACTOR VIII DEFICIENCY - ONE INSTANCE WHEN SURGERY MAY BE HARMFUL AND NOT LIFE-SAVING

Acquired hemophilia A is an extremely rare disease with an incidence of 1 in 1,000,000 per year. It may be life threatening as it produces bleeding episodes in adult life, due to the production of antibodies which inactivate factor VIII.

Treatment may include immunosuppression and surgery must be avoided as much as possible. We shall present two of our cases and then make a brief review of the literature, in order to underscore the need of not operating these cases.

Key words: Acquired Hemophilia A. Bleeding disorders. Acquired Hemophilia A. Vascular Surgery.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia adquirida A es una condición extremadamente rara que ocurre en una persona en un millón por año(1). Puede causar riesgo para la vida por causar episodios de sangrado durante la edad adulta, debido a la producción de auto-anticuerpos que inactivan el factor VIII. Es una entidad que ha sido bien descripta en las revistas de Hematología. Sin embargo, es una condición con la que los cirujanos tienen poca experiencia. Esta enfermedad puede pasar desapercibida o ser mal diagnosticada por largos períodos. Su tratamiento suele incluir la inmunosupresión, y la cirugía se debe evitar en lo posible. El propósito de este trabajo es aumentar la conciencia acerca de esta entidad, para estimular un alto grado de sospecha de hemofilia adquirida a la hora de evaluar pacientes de edad avanzada con episodios espontáneos de hemorragias agudas, y para elevar su preocupación por los

posibles efectos nocivos de las intervenciones quirúrgicas en estos pacientes.

CASO #1

A los 55 años de edad, un hombre de la India se presenta con una historia de una semana de dolor espontáneo en la nalga y el muslo izquierdos. El paciente niega haber tenido un trauma u otros eventos precipitantes. Él había sido evaluado una semana antes en una sala de emergencias por la aparición de sus síntomas. Una tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis mostró la presencia de "coágulo" en el tejido subcutáneo de la espalda y nalga, y fue dado de alta con medicamentos para el dolor.

Durante la semana previa a su ingreso a nuestra institución, su dolor empeoró progresivamente de tal manera que era incapaz de levantarse de una posición sentada o deambular

lar sin ayuda. En el examen, se observó equimosis e induración en la mayor parte de su nalga izquierda y la parte superior y posterior del muslo (Figura 1). Además, tenía un nuevo hematoma de 6 x 2,5 x 1,5 centímetros (cm) en la pierna derecha con eritema suprayacente notable (Figura 2). La historia clínica fue significativa para gastritis por Helicobacter pylori con hemocultivo anterior positivo en heces, diabetes mellitus tipo II, hipotiroidismo, y un pénfigo vulgar diagnosticado a través de una biopsia 6 meses antes, y anemia crónica con un hematocrito de referencia de 34%. El pénfigo se había logrado tratar con 5 mg de prednisona diaria. El paciente negó episodios previos recurrentes o graves de hematomas, epistaxis, hematemesis, hematoquezia, hematuria macroscópica o discrasias sanguíneas previamente conocidas.

El laboratorio al ingreso incluyó una hemoglobina (Hb) de 8,0, un recuento de plaquetas de 313.000, con un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) de 113,3 segundos y un tiempo de protrombina (TP) / Relación Internacional (INR) de 11,8 segundos por 1,04. Sus pruebas de función hepática y el nivel de creatinina eran normales. El paciente se mantuvo hemodinámicamente estable hasta el momento.

Con la mayoría de los parámetros de la coagulación normales y un TTPA significativamente elevado, se sospechaba una hemofilia adquirida. El nivel de factor VIII fue <1% (rango normal 56-191%), fue positiva la comprobación de anticuerpos anti-coagulantes circulantes y los estudios de mezcla (*mixing studies*)^(*) positivos, confirmando la presencia de inhibidores adquiridos de la hemofilia A.

El nivel del Factor XI fue del 94% (rango 56-166%) y el nivel del factor XII fue del 24% (58-166%), sin embargo, éstos no pudieron ser calculadas con exactitud debido a la presencia del inhibidor. Una tomografía computarizada de abdomen, pelvis y muslos con contraste intravenoso, demostró un gran hematoma en la musculatura del glúteo izquierdo y el tejido subcutáneo que se extiende hasta la mitad del muslo. Una ectasia vascular focal también se demostró en la región del

glúteo medio izquierdo, por detrás de la cabeza femoral izquierda (Figura 3). Una resonancia magnética de la misma zona confirmó los resultados anteriores (Figura 4).

El tratamiento médico fue instituido. El paciente recibió 2 unidades de concentrado de hemáticas. La dosis de prednisona oral se incrementó a 20 mg diarios y se añadió ciclofosfamida. Se requirió una consulta quirúrgica dada la gran área de equimosis y la gravedad de los síntomas asociados.

CASO #2

Se trata de una mujer hispana de 68 años de edad, con antecedentes de 2 días de evolución de equimosis y dolor en brazo derecho y en la extremidad inferior izquierda. También tenía un historial de enfermedad arterial coronaria y estaba tomando clopidogrel y aspirina después de la colocación de un stent coronario. También poseía dependencia de oxígeno por padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica y una epilepsia controlada con fenitoína. Informó que sufre de moretones que se forman con facilidad y que toma medicamentos anti-plaquetarios. Sin embargo, negó padecer epistaxis severa, hemorragia gastrointestinal o diátesis hemorrágicas. También negó cualquier historia conocida de familiares con trastornos hemorrágicos o de coagulación. Buscó atención médica cuando el dolor avanzó de tal manera que la deambulación fue muy difícil.

El examen físico fue notable por la taquicardia leve, equimosis e induración extensa del antebrazo derecho y la pantorrilla izquierda, con hematomas discretos. Estas áreas fueron muy sensibles a la palpación y al movimiento. La ecografía de la pierna demostró líquido en el hueco poplítico. La resonancia magnética confirmó estos resultados y se pudo observar la presencia de un pequeño quiste de Baker; no se podía descartar que el quiste de Baker estuviera roto. La RMN demostró también fluido con patrón inespecífico en el tejido blando sobre la rodilla y la pantorrilla, en su sector proximal. Los estudios de laboratorio

^(*)El test de mezcla o *mixing test* es un estudio simple que revela la presencia de inhibidores de la coagulación

fueron notables para confirmar una anemia (hematócrito 27%), plaquetas normales, elevación de TTPA (60,1 segundos), la PT/INR era normal, el tiempo de sangrado prolongado, el factor VIII de bajo nivel (3%), existía la presencia de inhibidores y positividad de los estudios de mezcla.

A la espera de realizarse las pruebas diagnósticas, se le dio dos unidades de concentrados de glóbulos rojos. Sus estudios de diagnóstico fueron los más consistentes con hemofilia adquirida A, iniciándose tratamiento con 60 mg de prednisona al día. Tres días más tarde, ciclofosfamida 150 mg al día se añadió por persistencia del TTPA elevado. En el momento del alta, ella no tuvo más episodios de sangrado, había mejorado clínicamente y tenía un TTPA de 46,5 segundos. Aunque se consultó a los servicios quirúrgicos, no fue necesaria una intervención quirúrgica.

DISCUSIÓN

A diferencia de una hemofilia ligada al sexo por un defecto congénito, la hemofilia adquirida no tiene patrón de herencia genética. Por lo tanto, se distribuye por igual entre los

géneros. Además, la hemofilia adquirida tiende a ocurrir más adelante en la vida, con el primer episodio de sangrado que ocurre después de la edad de 60(2-6). Aunque se han reportado casos tan pronto como 2 años de edad y también después del parto. En la forma adquirida, el sangrado dentro de los músculos (incluyendo el desarrollo de síndrome compartimental), hemorragia cerebral o de las mucosas (por ejemplo, hemorragia pulmonar o gastrointestinal) o epistaxis, incluso profusas, es más común que las hemartrosis. Una característica preocupante es que las personas con hemofilia adquirida tienden a mostrar una mayor mortalidad, mientras que en aquellos con la forma congénita no ocurre esto(4-7). La mortalidad ha sido reportada entre 16 y 22% dependiendo de la respuesta a la intervención médica. La muerte es a menudo el resultado directo de inmunosupresión debido a una infección grave sobreagregada(5-8-10). Por otra parte, un mal diagnóstico o el retraso en el reconocimiento puede contribuir a los malos resultados. El diagnóstico a menudo se retrasa y los episodios de sangrado son tratados deficientemente debido a que la condición no se ha diagnosticado previamente.

Por lo general, los pacientes adquieren un inhibidor del factor VIII debido a un trastorno autoinmune. Se ha sugerido que esta condición es a menudo idiopática pero muchos estudios han reportado enfermedades asociadas en al menos la mitad de los casos(11). La hemofilia adquirida ha sido frecuente-



Figura 1: Imagen que muestra una gran zona de induración y equimosis que afecta a la nalga izquierda y la parte posterior del muslo, de acuerdo con un hematoma subcutáneo y muscular.



Figura 2: Este paciente también desarrolló un hematoma espontáneo tibial anterior derecho, que aparece en esta imagen.

mente asociada con el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o síndrome de Sjogren(12-13). Otros estudios han sugerido un enlace con el pénfigo -como en el caso de nuestro primer paciente-, o con otras condiciones dermatológicas autoinmunes, y con neoplasias. Por último, las drogas -incluidas la penicilina y el interferón- han sido implicados para iniciar el tratamiento(12).

El diagnóstico debe sospecharse cuando el TTPA se eleva mientras que los restantes parámetros de la coagulación son normales. La condición debe ser considerada, incluso en ausencia de sangrado activo o reciente. El diagnóstico se confirma por los bajos niveles de factor VIII y autoanticuerpos de factor VIII positivos y los estudios de mezcla (que son tiempo y temperatura dependientes), lo que indica la presencia de un inhibidor. Los estudios de mezcla son positivos cuando el TTPA

no se corrige. Puede haber una corrección inicial, pero más tarde vuelve a incrementarse(2). El nivel de factor VIII o el nivel de autoanticuerpos no prevé de manera fiable el riesgo de hemorragia o respuesta al tratamiento(8). En hemofilia congénita, por otro lado, existe un TTPA prolongado y bajos niveles de factor VIII o IX, pero los estudios de mezcla no son positivos. Además, la hemofilia adquirida debe ser distinguida de otras discrasias sanguíneas más comunes, como el lupus anticoagulante. En este último caso, el TTPA se corrige durante los estudios de mezcla.

El tratamiento inicial de la deficiencia adquirida del factor VIII debe incluir el tratamiento de la anemia, control de la hemorragia y evitar procedimientos invasivos. A pesar de los episodios de sangrado, a menudo graves o potencialmente mortales, un cirujano debe abstenerse de intervenir. El control de

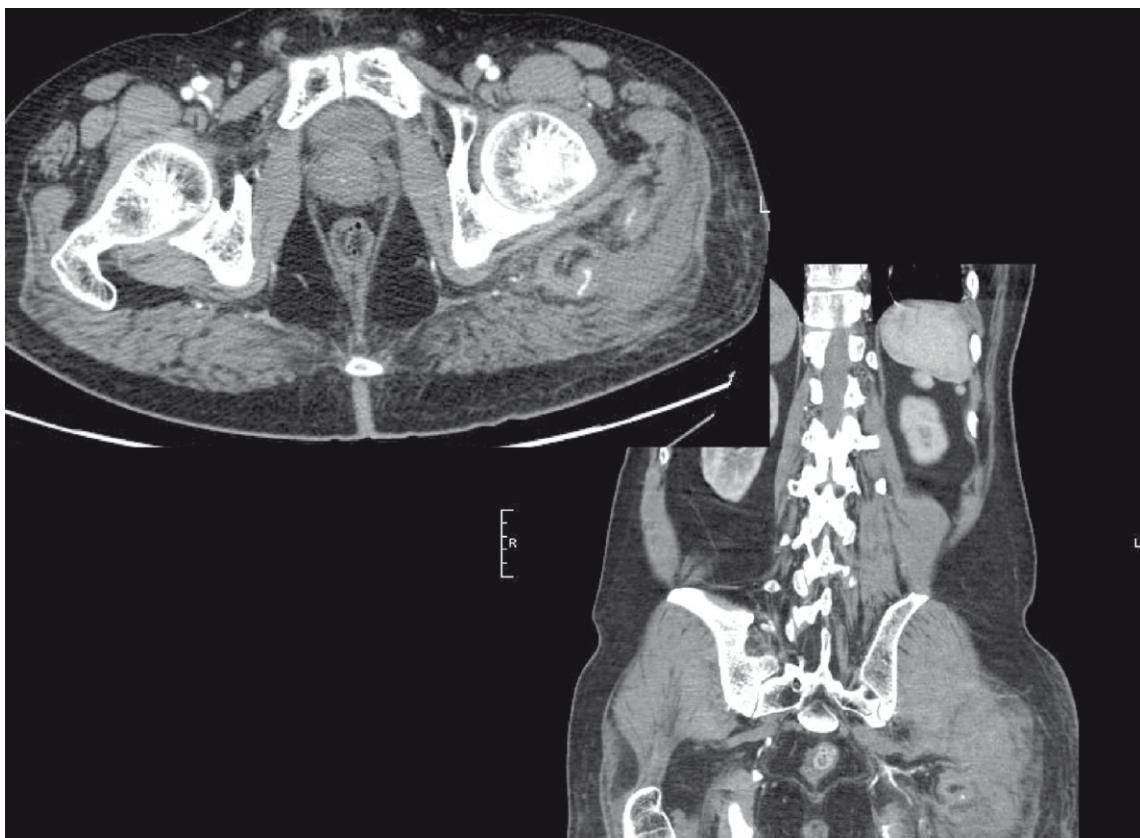


Figura 3: Un gran hematoma se demuestra en la musculatura del glúteo izquierdo en un escáner por tomografía computarizada de la pelvis y los muslos, con un recipiente de ectasia focal demostrado en la región glútea media izquierda, por detrás de la cabeza del fémur izquierdo.

la hemorragia representa un reto importante en una persona profundamente coagulopatíca, especialmente en aquellos pacientes que acaban de recibir una intervención quirúrgica. Además, la cirugía ha sido reconocida como un posible factor etiológico(14-15). Las intervenciones quirúrgicas pueden inducir anticuerpos del factor VIII, posiblemente relacionadas con el trauma y daño tisular, a la desregulación inmune que acompaña a la cirugía o a una reacción a los anestésicos u otros medicamentos, como algunos antibióticos. También se cree que algunos de los procedimientos quirúrgicos conllevan un mayor riesgo de formación de inhibidores que otros. Este fenómeno ha sido particularmente descrito después de la cirugía abdominal, especialmente en la del tracto biliar(14-15).

Si los pacientes con hemofilia adquirida A se identifican antes de la cirugía, ésta debe ser aplazada, excepto en situaciones que amenazan la vida. Debe considerarse la eliminación del inhibidor preoperatoriamente. Si se tiene éxito, se ha reportado que la cirugía se produce sin complicaciones hemorrágicas. Si la cirugía no puede ser pospuesta, el tratamiento profiláctico con el factor VIII activado [FEIBA o factor VIII *bypassing activity*] o factor VII recombinante activado (rFVIIa) debe ser instituido(16).

Además, la inmunosupresión también debe ser instituida, como en el caso de nuestro paciente. Los esteroides son generalmente eficaces en la reducción de la producción de inhibidores, lo que resulta en un aumento sostenido de los niveles de factor VIII. La ci-

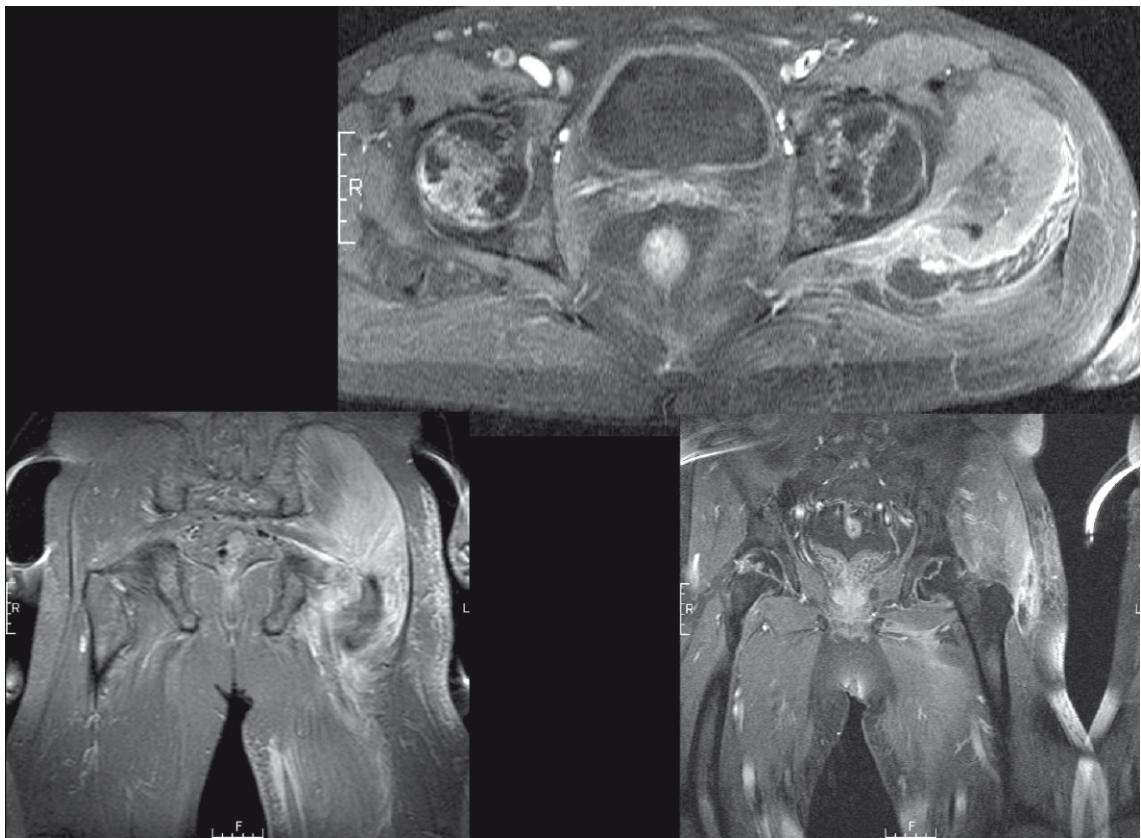


Figura 4: Imágenes de resonancia magnética que muestra una lesión de 3,2 x 2,3 x 3,6 cm alrededor de la musculatura del glúteo inferior izquierdo, ocupando el plano facial entre el glúteo menor y glúteo mayor, con algunas zonas de hiperintensidad de señal T1 y T2, así como un poco de líquido no resaltado. Su aspecto era más coherente con un hematoma focal. También se ve un extenso edema que rodea los tejidos blandos que se extiende en todo el glúteo medio y mayor, y en pequeño grado en músculos menores.

clofosfamida ayuda en la inmuno-supresión. Los primeros estudios indican que este tratamiento tiene éxito en el 30-50% de los pacientes(12). La serie más reciente de revisión de grandes cohortes sugieren 70 a 80% de remisión con los esteroides solos o esteroides y ciclofosfamida combinada. Sin embargo, los regímenes son variables y no pueden ser directamente comparados(9-10-17). La media de remisión se ha estimado en 5 semanas. Si el factor VIII no aumenta o el título de autoanticuerpos no disminuye, se requieren a continuación, medidas alternativas(10).

Otras terapias estándar pueden incluir el uso de un inhibidor del factor VIII con actividad de derivación (FEIBA), que incluye la administración intravenosa de concentrados de factores II, VII, IX y X. El rVIIa se piensa que es más seguro, aunque más caro, y también se puede administrar en un intento de eludir inhibidores del factor VIII. Es de interés, que utilizar los agentes de derivación ha sido asociados con un mayor riesgo de trombosis arterial. En un estudio reciente, Sumner describió que la incidencia de trombosis es del 7% en los pacientes tratados con rVIIa(18).

Los inhibidores del factor VIII pueden ser de difícil erradicación. La quimioterapia ha sido añadida y utilizada con éxito para este propósito. Wermke reportó un caso de éxito en la erradicación de los inhibidores adquiridos del factor VIII con una sola dosis baja de rituximab(19). Había preocupación por su potencial de efectos secundarios, incluyendo leuconcefalopatía multifocal progresiva (LMP). En el caso reportado por Wermke y sus colegas(19), un hombre de 66 años de edad con anemia severa y múltiples hematomas fue transfundido y tratado con prednisona, 1mg/kg, con una resolución exitosa de la hemorragia. El paciente volvió 17 meses más tarde con una hemorragia que amenazaba la vida que hizo necesaria la cirugía. Debido a la preocupación de la cicatrización de las heridas, los esteroides se evitaron y en su lugar se administró 100 mg de rituximab en un intento de erradicar los inhibidores. Diez meses después de la quimioterapia, la actividad del factor VIII se estabilizó en cerca del 20%, TTPA se mantuvo dentro de límites normales, y sólo bajo el factor inhibidor de la actividad residual VIII.

Ha habido unas cuantas series a largo plazo de seguimiento de pacientes con este trastorno durante el último año. El estudio Dusseldorf evaluó 29 pacientes consecutivos con hemofilia adquirida A(20). De los 29 pacientes, 31% tenía enfermedades respiratorias, el 24% tenía trastornos autoinmunes, y el 38% fueron idiopáticas. Además, un paciente (3,4%) fue después del parto y 1 paciente (3,4%) tenían una neoplasia maligna. Se intentó un algoritmo para disminuir o eliminar los inhibidores. Veintidós (76%) de los pacientes obtuvieron remisión completa. Tres tuvieron una remisión parcial, uno tuvo recaída, y tres murieron a los 30 días: uno debido a un infarto agudo de miocardio, uno debido a la inmunosupresión, con una sepsis, y el último paciente debido a una hemorragia pulmonar por sarcoidosis pulmonar.

Un estudio adicional de Australia documentó una revisión retrospectiva de 12 años, que se llevó a cabo en 25 pacientes con hemofilia adquirida A(21). La incidencia fue de 1,2 casos por millón al año con una edad media de 78 años. En trece pacientes (54%) se requirió agentes hemostáticos, en siete de los cuales requirieron rFVIIa para los casos graves de sangrado, (de los cuales cuatro eran en miembros), o hemorragias que amenazan la vida. Dieciocho pacientes fueron tratados con inmunosupresión, más a menudo con esteroides y azatioprina. La remisión se obtuvo en el 83%(15). De los tres restantes, dos tenían niveles persistentemente bajos de inhibidores cuando el tratamiento fue retirado y en el paciente restante, hubo una resolución espontánea. La mortalidad global fue del 25% (6 defunciones, 5 de los 6 no fueron tratados). Cinco (33%) de los pacientes recayeron, pero fueron tratados con éxito. Rituximab fue el medicamento de elección en seis pacientes, por las razones siguientes: inhibidores de alto título, la segunda recaída, dos hemorragias que amenazan la vida, linfoma subyacente, y la intolerancia a los esteroides. La edad avanzada fue predictiva de una pobre supervivencia.

En un reciente meta-análisis en 2009, se revisaron 32 estudios que incluían 359 pacientes(1). La mortalidad global fue del 21%. Pacientes de edad avanzada (odds ratio [OR] 2.4, 95% intervalo de confianza [IC] 1,32-

4,36) y aquellos con enfermedades malignas (OR 2.76, IC 95% 1.38-5.50) fueron más propensos a morir. La remisión completa se obtuvo en el 94% de los pacientes que recibieron combinación de quimioterapia, el 82% en aquellos con terapia dual, y el 68% en aquellos con los esteroides solos. Los pacientes tratados con terapia de combinación tuvieron la mayor incidencia de la remisión y la menor incidencia de muerte.

El desarrollo de la hemofilia adquirida es el resultado de autoanticuerpos, por lo tanto, hay una interrupción en la auto-tolerancia. Se cree que tanto el antígeno leucocitario humano (HLA) y los antígenos linfocitos T citotóxicos-4 (CTLA-4) desempeñan un rol en este cuadro(22). Un estudio reciente de Alemania había identificado 2 alelos HLA y otro alelo CTLA-4, que se vieron en aumento en los pacientes con hemofilia adquirida.

HLA-DRB *16 y HLA DQB1*0502 así como CTLA-4 +49 G se han identificado con mayor frecuencia, lo que implica que los genes de respuesta inmune juegan un papel en el desarrollo de la hemofilia adquirida.

CONCLUSIÓN

La hemofilia adquirida A es una enfermedad poco frecuente y a menudo se presenta con episodios hemorrágicos graves. El reconocimiento precoz puede salvar la vida. Uno debe tener un alto grado de sospecha cuando un paciente se presenta con un TTPA prolongado, mientras que otros factores de coagulación se mantienen normales. El control inmediato de la hemorragia se deberá establecer, junto con la inmunosupresión, mientras que los agentes FEIBA o la quimioterapia son necesarios para la erradicación de los inhibidores.

Los procedimientos invasivos deben evitarse, lo mismo que el tratamiento quirúrgico y considerarlo sólo cuando el paciente no mejora clínicamente y persiste la amenaza en la extremidad o una hemorragia peligrosa para la vida.

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen ningún interés comercial, financiero ni de propiedad en cualquiera de

los productos ni en las compañías que se describen en este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia:a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20:517-23.
2. Woods S, Varghese, B. Acquired hemophilia A presenting in an elderly man. *CMAJ* 2007;177:341-2.
3. Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:287-303.
4. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost* 1997;78:1463-7.
5. Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 1993;81:1513-20.
6. Moraca RJ, Ragni MV. Acquired anti-FVIII inhibitors in children. *Haemophilia* 2002;8:28-32.
7. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, Wan Kan S, Giangrande PL, Collins PW, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost* 2004;2:1047-54.
8. Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A, Ingerslev J, Kessler CM, Mingot Castellano ME, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;161:1-11.
9. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121:21-35.
10. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a two-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109:1870-7.
11. Ma AD, Carrizosa D. Acquired Factor VIII Inhibitors: Pathophysiology and Treatment. *Hematology* 2006;1:432-7.
12. Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor-VII autoantibodies. *Thrombosis and Haemostasis* 1993;70:753-7.
13. Sohngen D, Specker C, Bach D, Kuntz BM, Burk M, Aul C, et al. Acquired factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. *Ann Hematol* 1997;74:89-93.
14. Theodossiades G, Tsevrenis V, Nomikou E, Dadiotis L, Kontopoulou-Griva I. Surgery-associated acquired hemophilia A. *Ann Hematol* 2001;80:691-3.
15. Li J, Shen H, Hou T, Li M, He S, Zhang H. Acquired hemophilia a in a patient with lumbar disc herniation:

a case report and review of the literature. Spine 2009;34:E305-8.

16. Brack A, Vögeler S, Hilpert J, Berger G, Buhr HJ, Koscielny J. Acquired factor VIII inhibitor. Anesthesiology 2009;111:1151-4.

17. Collins PW. Treatment of acquired hemophilia A. J Thromb Haemost 2007;5:893-900.

18. Sumner MJ, Geldziler BD, Pederson M, Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. Haemophilia 2007;13:451-61.

19. Wermke M, von Bonin M, Gehrisch S, Siegert G, Ehninger G, Platzbecker U. Successful eradication of acquired factor-VIII-inhibitor using low-dose rituximab. Haemotologica 2010;95:521-2.

20. Gheisari R, Bomke B, Hoffman T, Scharf RE. Clinical features and outcomes of acquired haemophiliaA. Interim analysis of the Dusseldorf Study. Hamostaseologie 2010;30:156-61.

21. Tay L, Duncan E, Singhal D, Al-Qunfoidi R, Coghlann D, Jaksic W, et al. Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia. Semin Thromb Hemost 2009; 35:769-77.

22. Oldenburg J, Zeiter H, Pavlova A. Genetic markers in acquired haemophilia. Haemophilia 2010;16 Suppl 3:41-5.