

Κληρονομικές και επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές

Αθηνά Μούγιου
Διευθύντρια Κέντρου Αίματος ΠΓΝΠ
05-03-2021

Κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές αιμόστασης

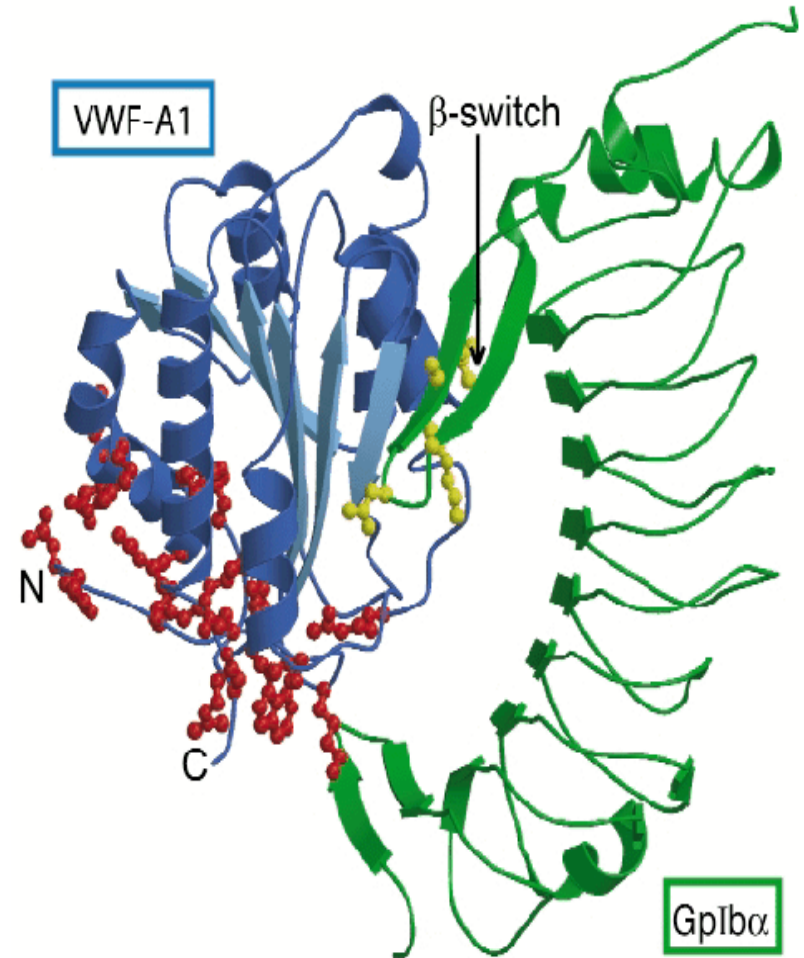
- **Κληρονομικές διαταραχές πρωτογενούς αιμόστασης**
 - Νόσος von Willebrand (vWD)
 - Θρομβασθένειες
- **Κληρονομικές διαταραχές πηκτικού μηχανισμού**
 - Αιμορροφιλία A (η πιο συχνή)
 - Αιμορροφιλία B
 - Αιμορροφιλία C (σπανιότατη)

Νόσος von Willebrand (vWD)

- Είναι η πιο συχνή κληρονομική αιμορραγική διαταραχή
- Επίπτωση στο γενικό πληθυσμό: 1%
- Από τους πάσχοντες, το 0,02-0,1% θα έχουν σοβαρές αιμορραγικές διαταραχές
- Μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα
- Οφείλεται σε γενετική διαταραχή του παράγοντα Willebrand που προκαλεί ποσοτική ή ποιοτική ανεπάρκεια αυτού
- Μεγάλη κλινική και εργαστηριακή ετερογένεια
- Στην κλινικοεργαστηριακή έκφραση της νόσου συμμετέχουν διαταραχές της πρωτογενούς αλλά και της δευτερογενούς αιμόστασης

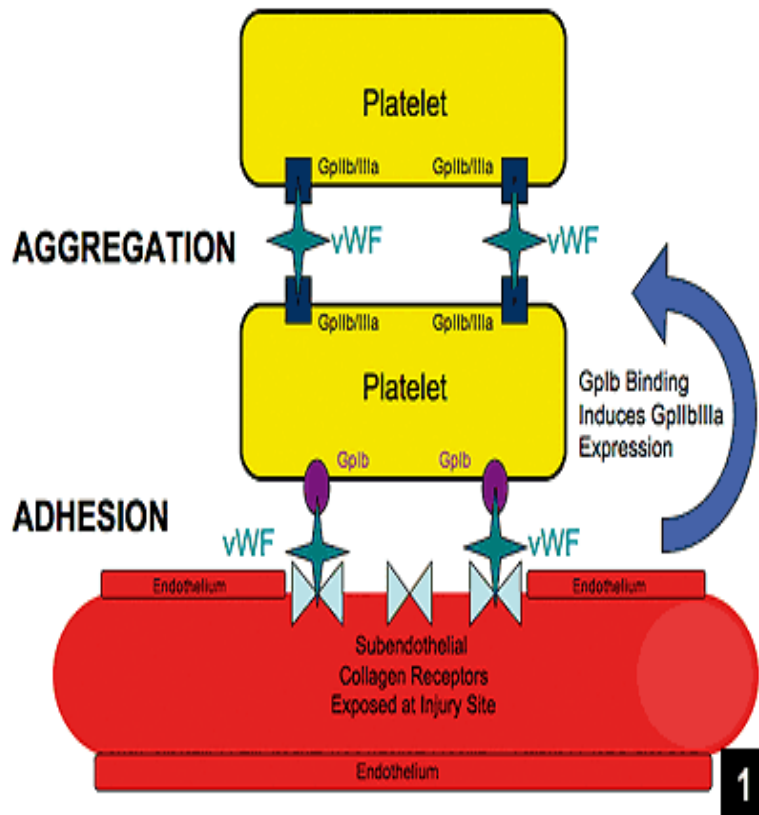
Παράγων von Willebrand (vWF)

- Σύνθεση: ενδοθηλιακά κύτταρα (σωμάτια Weibel-Palade) και α-κοκκία των αιμοπεταλίων
- Γενετικός έλεγχος: χρωμόσωμα 12
- Μοριακό βάρος: Πολυμερές με υψηλό μοριακό βάρος (1-20 εκατομμύρια)
- Ρόλος in vivo:
 1. Στην πρωτοπαθή αιμόσταση (μοριακή γέφυρα ανάμεσα στο ενδοθήλιο και την αιμοπεταλιακή γλυκοπρωτεΐνη Ib που προάγει την προσκόλλησή των ΑΜΠ στο ενδοθήλιο)
 2. Μεταφέρει και σταθεροποιεί το μόριο του FVIII
- Καταλύεται από την ADAMTS-13 και απομακρύνεται από τα κύτταρα ήπατος και σπληνός

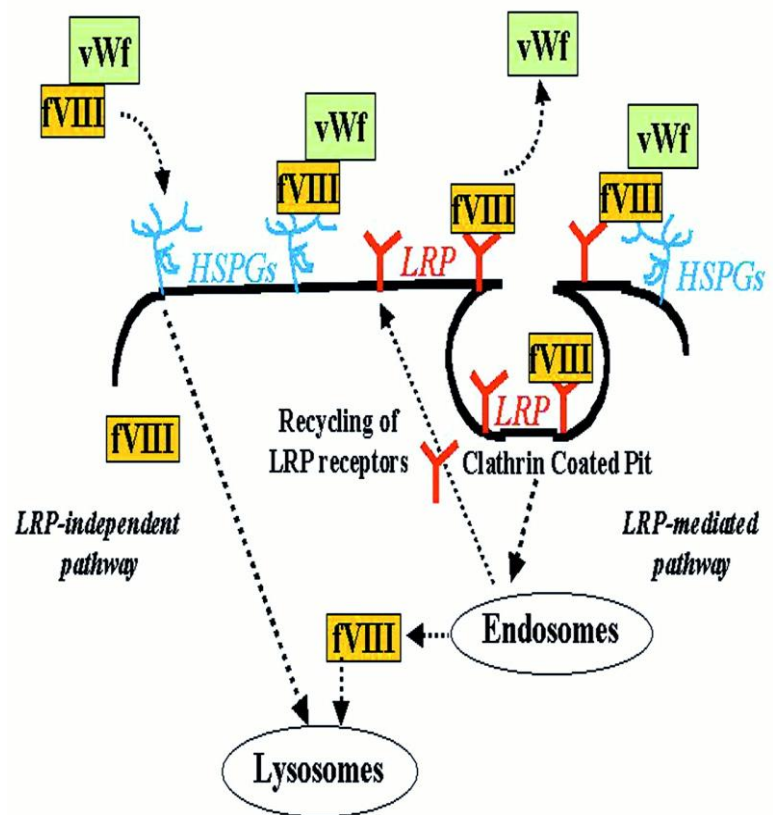


Ο VWF έχει θέσεις πρόσδεσης για FVIII (περιοχές D', D3), υποδοχείς GPIb/IX/V (περιοχή A1), υποδοχείς GPIIb/IIIa (περιοχή C1), ινίδια κολλαγόνου (περιοχή A3) και σε αυτές οφείλονται οι λειτουργικές ιδιότητές του

Συμμετέχει στην πρωτογενή αιμόσταση

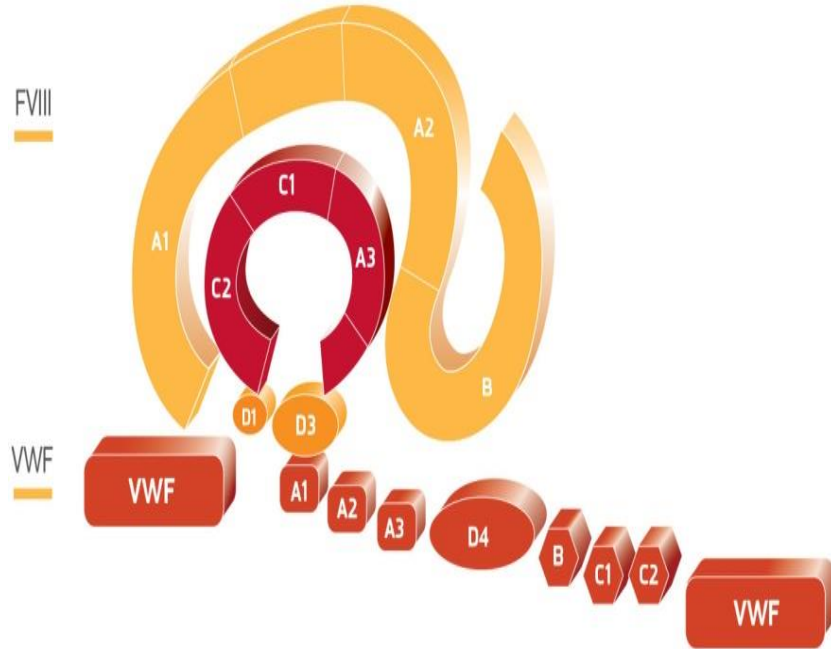


Σταθεροποιεί το μόριο του παράγοντα VIII



Η ανεπάρκεια του von Willebrand προκαλεί:

VWF BINDS, CARRIES, AND PROTECTS FVIII²



Adapted from: Federici AB. Haematologica. 2003;88(6):EREPO2.

1. Ελάττωση της αντιγονικής δραστηριότητας του vWF που αποδεικνύεται με τα χαμηλά επίπεδα VWF και FVIII
1. Ελάττωση της βιολογικής δραστηριότητάς του:
που εκτιμάται με
 - 1) με την παράταση του χρόνου ροής
 - 2) παράταση του χρόνου aPTT
 - 3) με την παθολογική συσσώρευση των αιμοπεταλίων παρουσία ριστοσετίνης (VWF:RCo)

Τα επίπεδα vWF (και FVIII) αυξάνουν σε:

- ✓ Άσκηση
 - ✓ Stress
 - ✓ Φλεγμονή
 - ✓ Υπερθυρεοειδισμός
 - ✓ Υψηλά επίπεδα οιστρογόνων / προγεστερόνης
 - ✓ Κύηση
 - ✓ Αντισυλληπτικά
 - ✓ Ομάδα αίματος A και B
-
- Ομάδα αίματος O: χαμηλότερα επίπεδα vWF κατά 25 – 30%
 - Χαμηλότερα επίπεδα vWF σε γυναίκες: 1η – 4η ημέρα εμμήνου ρήσεως
 - Ημιπερίοδος ζωής vWF: 12 ώρες

Η κλινικοεργαστηριακή εικόνα εξαρτάται από τον τύπο της νόσου von Willebrand

Τύπος 1	Τύπος 2A	Τύπος 2B	Τύπος 2N	Τύπος 2M	Τύπος 3
Ετερόζυγος ή μερική ποσοτική ανεπάρκεια	Διαταραχή των μεγάλων πολυμερών	Ποιοτικές διαταραχές → αυξημένη σύνδεση με αιμοπετάλια	Αδυναμία σύνδεσης με τον π.VIII	Διαταραχή σύνδεσης με τον υποδοχέα GPIb	Ομόζυγη έλλειψη vWF
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ					
Ήπια αιμορραγία	Μέση ή σοβαρή αιμορραγία	Θρομβοπενία	Ήπια ή μέτρια αιμορραγία	Ήπια ή μέτρια αιμορραγία	Αυτόματες αιμορραγίες
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΙΚΟΝΑ					
Χρ.ροής : κφ ή ↑ APTT: κφ ή ↑ vWFAg: ↓ vWF:Risto: ↓ VIII: κφ ή ↓	Χρ.ροής : ↑↑ APTT: κφ ή ↑ vWFAg: ↓ vWF:Risto: ↓↓ VIII: κφ ή ↓	Χρ.ροής : κφ ή ↑ APTT: κφ ή ↑ vWFAg: ↓ vWF:Risto: ↓↓ VIII: κφ ή ↓	Χρ.ροής : κφ APTT: ↑↑ vWFAg: κφ ή ↓ vWF:Risto: κφ ή ↓ VIII: ↓↓↓	Χρ.ροής : ↑↑ APTT: κφ vWFAg: ↓ ή κφ vWF:Risto: ↓ VIII: κφ	Χρ.ροής : ↑↑↑ APTT: ↑↑↑ vWFAg: ↓↓↓↓ vWF:Risto: ↓↓↓↓ VIII : ↓↓↓↓

Κλινική εικόνα

- Ήπιες αιμορραγικές εκδηλώσεις σε νόσο τύπου 1 και 2N
- Σοβαρές αιμορραγικές εκδηλώσεις στους τύπους 2M, 2A, 2B
- Ο τύπος 3 προκαλεί αίμαρθρα και σοβαρά μυϊκά αιματώματα
- Η βαρύτητα της αιμορραγίας ποικίλλει στην ίδια οικογένεια και σε διαφορετικά επεισόδια στον ίδιο ασθενή
- Ο χρόνος εκδήλωσης σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου
- Παρατεταμένη αιμορραγία μετά από τραυματισμό ή επεμβατικές διαδικασίες (π.χ εξαγωγή οδόντος, αμυγδαλεκτομή)
- Γυναίκες: μηνορραγία
- **Επίσταξη, ουλορραγία, αιμορραγία ΓΕΣ με υποτροπιάζοντα χαρακτήρα**
- Stress, ορμόνες κατά τη διάρκεια της ήβης, κύηση, αντισυλληπτικά δισκία: **διορθώνουν εν μέρει την ανεπάρκεια**
- Επίπεδα $vWf > 40\%$ προκαλούν ήπια αιμορραγική διαταραχή

Τι θα ρωτήσουμε επί κλινικής υποψίας;

- Έχει ο ασθενής ή μέλος της οικογένειάς του:
 1. Αιμορραγική διάθεση (αιμορροφιλία ή vWD);
 2. Παρατεταμένη ή υποτροπιάζουσα αιμορραγία (2-7 ημέρες μετά τον τραυματισμό) ή μετά από επέμβαση ή αμυγδαλεκτομή;
 3. Εκχυμώσεις αυτόματες ή μετά από ελάχιστο τραυματισμό;
 4. Αυτόματες ρινορραγίες που διαρκούν >10min ή χρειάζονται ιατρική παρέμβαση;
 5. Παρατεταμένη ή υποτροπιάζουσα αιμορραγία μετά εξαγωγή δοντιών;
 6. Αιμορραγία πεπτικού χωρίς ανατομική βλάβη (έλκος, πολύποδας);
 7. Μεθαιμορραγική αναιμία που χρειάζεται μεταγγίσεις;
 8. Σοβαρή μηνορραγία;

Εργαστηριακή διερεύνηση vWD

- Παράταση χρόνου ροής
- Τα αιμοπετάλια ποσοτικά και ποιοτικά είναι φυσιολογικά
- Παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) με φυσιολογικό χρόνο προθρομβίνης (PT)
- Μερικές φορές το aPTT: φυσιολογικό ή ελαφρά παρατεταμένο
- Μειωμένα αντιγονικά επίπεδα του παράγοντα vWF (vWF:Ag)
- Φυσιολογικά επίπεδα vWF όταν η διαταραχή είναι ποιοτική
- Παθολογική συσσώρευση αιμοπεταλίων παρουσία ριστοσετίνης (VWF:Risto)
- Διαφόρου βαθμού μείωση του FVIII
- Ηλεκτροφόρηση πολυμερών vWF (βοηθά στη Dx του τύπου 2A)
- Ανάλυση αλληλουχίας DNA

Διάγνωση vWD

Ανιχνευτικές εξετάσεις

- Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό
- Μέτρηση αιμοπεταλίων
- Χρόνος ροής
- aPTT

Επιβεβαιωτικές εξετάσεις

- vWF: Ag
- vWF: Risto
- FVIII
- Ανάλυση πολυμερών του vWF
- Μοριακός έλεγχος

Διαφορική διάγνωση

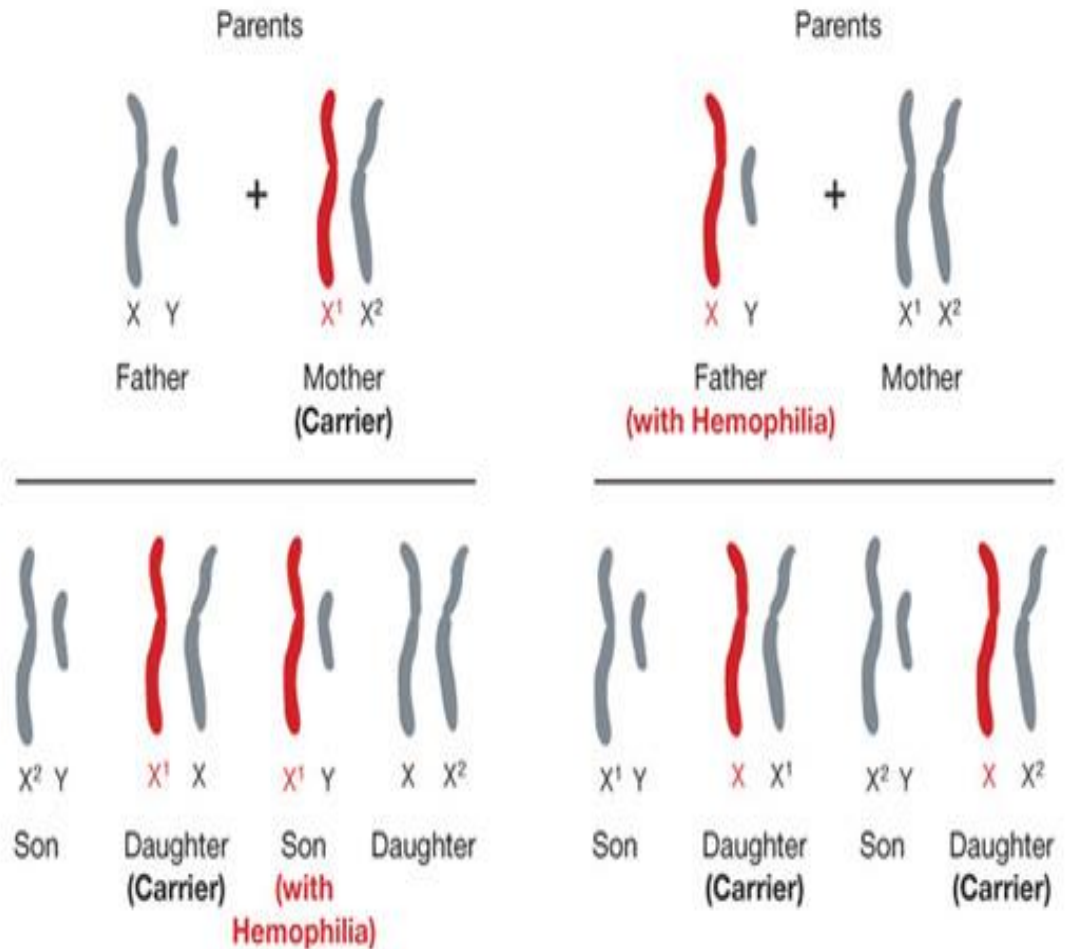
- 1) Από άλλες διαταραχές που εμφανίζουν παράταση του χρόνου ροής με φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων (θρομβοπάθειες, αγγειίτιδες)

- 2) Από άλλες διαταραχές που προκαλούν παράταση aPTT
 - Από διαταραχές του ενδογενούς μηχανισμού πήξης και κυρίως από την αιμορροφιλία A και B
 - Επίκτητη νόσο Willebrand (αυτοάνοσα νοσήματα, λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα, κακοήθεια)
 - Παρουσία αντιπηκτικού λύκου

Αιμορροφίλια

- Κληρονομική διαταραχή της πήξης
- Φυλοσύνδετη υπολειπόμενη μεταβίβαση (άνδρες: νοσούν, γυναίκες: φορείς)
- Σπάνια, μπορεί να εμφανισθεί και σποραδικά

Hemophilia



Αιμορροφιλία

- Ανεπάρκεια της ενδογενούς οδού πήξης λόγω απουσίας ή δυσλειτουργίας του:
 1. FVIII (αιμορροφιλία A)
 2. FIX (αιμορροφιλία B): 5 φορές πιο σπάνια
 3. FXI (αιμορροφιλία C): πολύ σπάνια
- Στην αιμορροφιλία, η πρωτογενής αιμόσταση είναι φυσιολογική

Διάγνωση αιμορροφιλίας

- Η διάγνωση της νόσου είναι τόσο πιο πρώιμη, όσο πιο χαμηλά είναι τα επίπεδα του υπεύθυνου παράγοντα
- **Βαριά: παράγοντας <1% (50% των περιπτώσεων)**
- **Μέτρια: παράγοντας 1-5% (10% των περιπτώσεων)**
- **Ήπια: παράγοντας 5-15% (30% των περιπτώσεων)**
- **Πολύ ήπια: παράγων 25-50% του φυσιολογικού (10% των περιπτώσεων)**
- **Ίδια και προβλέψιμη βαρύτητα στα μέλη της οικογένειας και σταθερή κατά τη διάρκεια της ζωής**

Κλινική εικόνα βαριάς αιμορροφιλίας

- Πρώτες εκδηλώσεις μέχρι το 1ο έτος ζωής
- Μείζονα αιμορραγία με ή χωρίς τραυματισμό, δυνητικά θανατηφόρα χωρίς αντιμετώπιση
- Αίμαρθρα: επώδυνη διόγκωση αρθρώσεων με συνοδά σημεία φλεγμονής. Συχνές υποτροπές οδηγούν σε χρόνια αιμορροφιλική αρθροπάθεια που αποτελούν τον κυριότερο παράγοντα νοσηρότητας στη βαριά αιμορροφιλία
- Αιμορραγίες στους μύες (πιο συχνό το αιμάτωμα του ψοίτη)
- Αιμορραγία σπλάχνων
- Κυστικοί ψευδοόγκοι λόγω συχνών αιμορραγιών σε μακρά οστά και μύες
- **Εγκεφαλική αιμορραγία (ευθύνεται για το 25% των θανάτων)**

Κλινική εικόνα μέτριας-ήπιας μορφής

- Οι αιμορραγίες είναι κυρίως προκλητές
- Διάγνωση αργά στη ζωή
- Συνήθως μετά από διερεύνηση παράδοξης αιμορραγίας μετά από μικρή ή μεγάλη χειρουργική επέμβαση
- Αιματοουρία

Διαφορική διάγνωση Αιμορροφιλίας

- Στην οικογένεια της μητέρας περιγράφονται αιμορραγικά συμβάματα στους άνδρες
- ΡΤ φυσιολογικό αλλά **aPTT παρατεταμένο**
- Μέτρηση του FVIII
- Εάν είναι φυσιολογική μετράμε τον FIX ή ελέγχουμε για ποιοτική ανεπάρκεια του FVIII

Διαφορική διάγνωση

- Νόσος von Willebrand
- Παρουσία επίκτητου ανασταλτή (αντίσωμα έναντι του FVIII, FIX ή του vWF)

Διαφοροδιαγνωστικά χαρακτηριστικά αιμορροφιλίας A και vWD

Αιμορροφιλία A

- Αίμαρθρα
- Προσβολή μόνο των ανδρών
- Χρόνος ροής: κφ
- Χαμηλός FVIII
- vWF : κφ
- Συσσώρευση με ριστοσετίνη: κφ

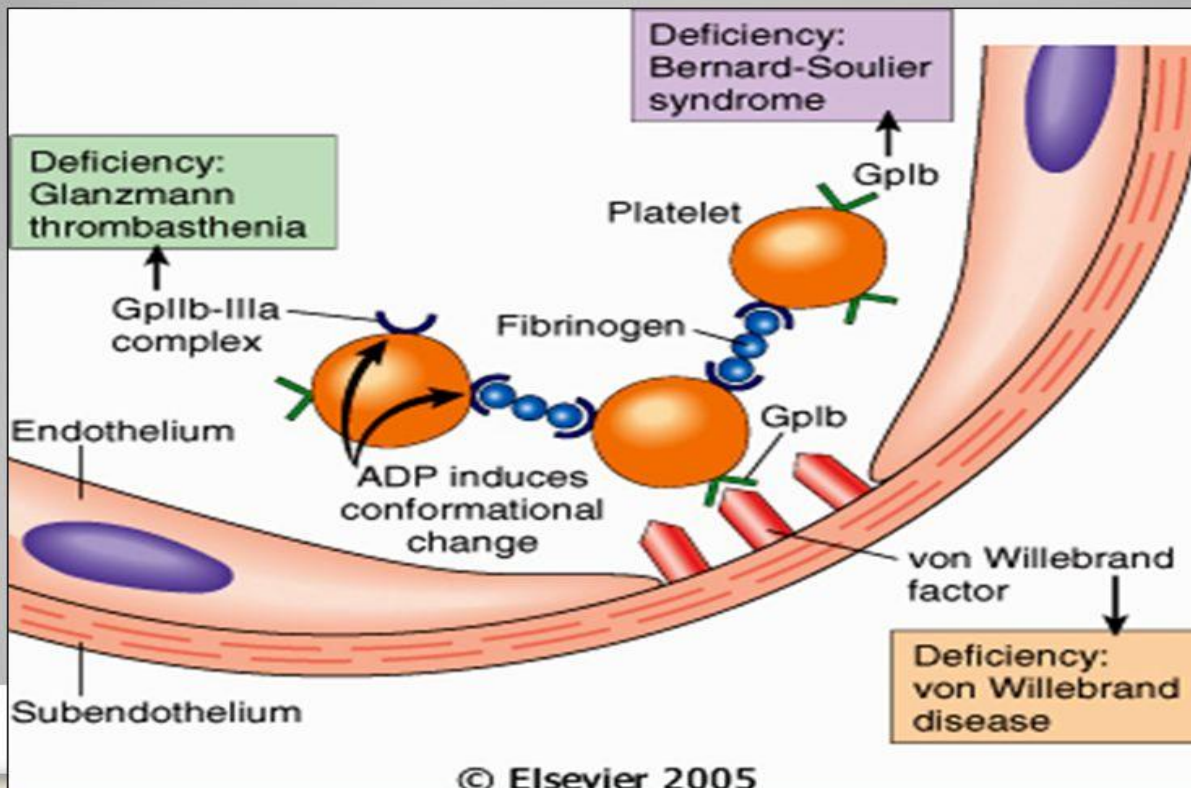
vWD

- Σπάνια τα αίμαρθρα
- Προσβολή και των δύο φύλων
- Παρατεταμένος χρόνος ροής
- vWF: ελαττωμένος
- FVIII: κφ ή ελαττωμένος
- Συσσώρευση με ριστοσετίνη: παθολογική

Σπάνιο αίτιο κληρονομικής αιμορραγικής διαταραχής
αποτελούν ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων
(κληρονομικές θρομβοπάθειες)

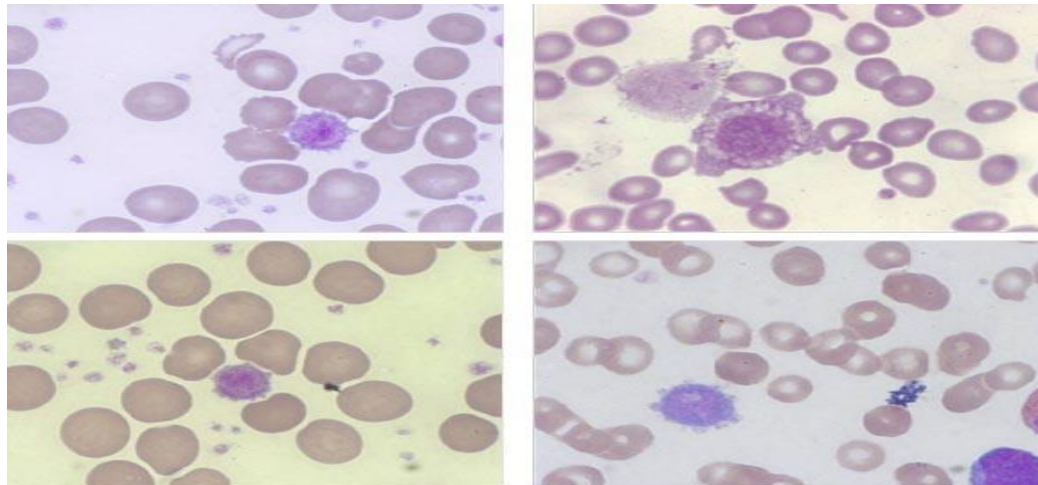
Σπάνιο αίτιο κληρονομικής αιμορραγικής διαταραχής αποτελούν ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων (κληρονομικές θρομβοπάθειες)

Platelet functional disorders



Σύνδρομο Bernard-Soulier

- Κληρονομική διαταραχή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων που οφείλεται πιο συχνά σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν τη γλυκοπρωτεΐνη Ib, η οποία αποτελεί αιμοπεταλιακό υποδοχέα του vWF
- Η διαταραχή της γλυκοπρωτεΐνης Ib, δεν επιτρέπει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο αγγειακό ενδοθήλιο
- Αυτοσωματικός υπολειπόμενος ο χαρακτήρας μεταβίβασης
- Εκδηλώνεται με αιμορραγικές εκδηλώσεις από τους βλεννογόνους και το δέρμα καθώς και αιμορραγικές επιπλοκές μετά από μικρά ή μεγάλα χειρουργεία
- Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος παρατηρούνται γιγάντια αιμοπετάλια (μέγεθος ερυθρού) αλλά φυσιολογικά σε αριθμό



Θρομβασθένεια Glanzmann

- Κληρονομική διαταραχή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων που χαρακτηρίζεται από μεταλλαγές στα γονίδια που κωδικοποιούν τις γλυκοπρωτεΐνες IIb/IIIa
- Οι γλυκοπρωτεΐνες IIb/IIIa αποτελούν υποδοχείς του ινωδογόνου
- Η έλλειψη ή δυσλειτουργία αυτών δεν επιτρέπει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο τραυματισμένο υπενδοθήλιο και άρα διαταράσσει την πρωτογενή αιμόσταση
- Στη θρομβασθένεια Glanzmann, ο χαρακτήρας μεταβίβασης, η κλινική εικόνα και τα ευρήματα από το επίχρισμα του περιφερικού αίματος είναι ίδια με αυτά του συνδρόμου Bernard-Soulier

- ✓ Η διάγνωση των κληρονομικών διαταραχών των αιμοπεταλίων γίνεται σε εξειδικευμένα διαταραχών αιμόστασης
- ✓ Η αντιμετώπισή τους είναι κοινή και περιλαμβάνει: αντιϊνωδολυτικούς παράγοντες, ανασυνδυασμένο παράγοντα VIIa, δεσμοπρεσσίνη, ορμονική θεραπεία, μετάγγιση αιμοπεταλίων
- ✓ Οι πάσχοντες αποφεύγουν τη χρήση ασπιρίνης και άλλων φαρμάκων που μπορούν να επιβαρύνουν περαιτέρω τη λειτουργία των αιμοπεταλίων

Επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές

- Ηπατική νόσος
 - Ουραιμία
 - Αιματολογικά νοσήματα
 - Καρκίνος με ή χωρίς διήθηση μυελού
 - Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος ή άλλα νοσήματα του κολλαγόνου
 - Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες
 - Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη
 - Ιογενείς λοιμώξεις
 - Σηπτική κατάσταση
 - Φάρμακα (αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά)
 - Μαζική μετάγγιση
 - Δυσαπορρόφηση βιταμίνης Κ
 - Ανάπτυξη ανασταλτών (αυτοαντισωμάτων) έναντι παραγόντων πήξης
- ...και ο κατάλογος δεν έχει τέλος...

Οι επίκτητες
αιμορραγικές
διαταραχές
πιο συχνά
είναι
πολυπαραγοντικές!

Παράδειγμα:

Πολλαπλούν Μυέλωμα και αιμορραγική διάθεση

- Διήθηση αγγείων και ενδοθηλιακή κάκωση από τα πλασματοκύτταρα
- Σύνδρομο υπεργλοιοτότητας
- Θρομβοπενία λόγω διήθησης μυελού, ΧΜΘ ή RT
- Ηπατική δυσλειτουργία
- Σηπτική κατάσταση
- Αναστολή συσσώρευσης μονομερών ινώδους από την παραπρωτεΐνη
- Επίκτητη νόσος vWF (αυτοαντίσωμα έναντι του vWF που ανταγωνίζεται τη θέση σύνδεσής του με την GPIIb)
- Διαταραχή λειτουργικότητας PLTs (30-60% των ασθενών)
- Heparin-like κυκλοφορούντα αντιπηκτικά
- Έλλειψη FX

Οι επίκτητες αιμορραγικές
διαταραχές σπάνια οφείλονται σε
διαταραχή μεμονωμένων
παραγόντων πήξης
εκτός εάν
πρόκειται για επίκτητο ανασταλτή

Επίκτητοι ανασταλτές παραγόντων πήξης

- Αυτοαντισώματα έναντι παραγόντων πήξης που ανταγωνίζονται τη δράση τους
- Αναπτύσσονται αυτόματα σε μη αιμορροφιλικούς ασθενείς με ή χωρίς ήδη γνωστά συνοδά νοσήματα
- Επίκτητοι ανασταλτές μπορεί να αναπτυχθούν έναντι διαφόρων παραγόντων της πήξης: **VII**, **VIII** (επίκτητη αιμορροφιλία A), **FIX** (επίκτητη αιμορροφιλία B), **vWF** (επίκτητη VWD)
- Επίπτωση: 1,5 περιστατικά/10⁶/έτος
- Μέση ηλικία εκδήλωσης: 72 έτη
- Τα αιμορραγικά επεισόδια είναι αυτόματα και η βαρύτητά τους ποικίλλει
- Συχνότερη κλινική έκφραση: εκτεταμένες ολόσωμες εκχυμώσεις, αιμορραγία πεπτικού, ΚΝΣ
- Η αιμορραγία μπορεί να είναι σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα σε ποσοστό >70% των περιστατικών, εντός του πρώτου πενταμήνου, χωρίς θεραπεία
- Η βαρύτητα της αιμορραγίας δεν σχετίζεται με τα επίπεδα του παράγοντα πήξης που αδρανοποιείται ή τον τίτλο του ανασταλτή

Νοσήματα που σχετίζονται με επίκτητη αιμορροφιλία

- **Αυτοάνοσα νοσήματα** (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, πολλαπλή σκλήρυνση, σύνδρομο Sjögren, ρευματική πολυμυαλγία, σύνδρομο Goodpasture, μυασθένεια Gravis, νόσος του Graves, αυτοάνοσος υποθυροειδισμός, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία)
- **Λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα** (χρόνια λεμφογενής λευχαιμία, non-Hodgkin λεμφώματα, πολλαπλούν μυέλωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenström, μυελοϊνωση)
- **Νεοπλάσματα** (προστάτη, πνεύμονα, παχέως εντέρου, στομάχου, παγκρέατος, μαστού, νεφρού, μελάνωμα)
- **Φάρμακα** (πενικιλίνη, ιντερφερόνη Α, φαινυντοΐνη, προκαΐναμίδη, φλουνταραμπίνη, κλοπιδογρέλη, σιπροφλοξασίνη, βαλπροϊκό οξύ, κ.α.)
- **Άλλα:** Βρογχικό άσθμα, σακχαρώδης διαβήτης, ιογενείς ηπατίτιδες φλεγμονώδης νόσος εντέρου, κύηση, εμβολιασμοί κ.α.
- **Στο 50% των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται υποκείμενο αίτιο**

«Σχεδιάζουμε» το πρόβλημα του αιμορραγικού ασθενούς

- Φύλο, ηλικία, έναρξη συμπτωμάτων
- Τύπος αιμορραγίας (θέση, αυτόματη, εύκολη, προκλητή)
- Συνοδά συμπτώματα
- Ατομικό, οικογενειακό ιστορικό, φάρμακα
- Ιστορικό μεταγγίσεων με αίμα και παράγωγα
- Γενική αίματος, επίχρισμα
- Ανιχνευτικές εξετάσεις πήξης
- Ειδικές εξετάσεις όπου χρειάζεται
- Ζητάμε τη συνεργασία άλλων ειδικοτήτων όπου απαιτείται

❖ Ακολουθεί σειρά διαφανειών για ανάγνωση με στόχο τη σφαιρική προσέγγιση του μαθήματος

Θεραπεία νόσου von Willebrand

- **Δεσμοπρεσσίνη (DDAVP):** συνθετικό ανάλογο της αντιδιουρητικής ορμόνης που απελευθερώνει vWF από τα α-κοκκία των αιμοπεταλίων και τα ενδοθηλικά κύτταρα
- Ανταποκρίνονται κυρίως οι ασθενείς με vWD τύπου 1
- **Θεραπεία υποκατάστασης με σκευάσματα συμπυκνωμένων παραγώγων πλάσματος που περιέχουν FVIII και vWF ή μόνο συμπυκνωμένο vWF**
 - ❖ Παρασκευάζονται από ανθρώπινο πλάσμα
 - ❖ Ειδική επεξεργασία με μεθόδους αδρανοποίησης ιών
 - ❖ Περιέχουν βιολογικά ενεργό vWF(πολυμερή υψηλού MB)
 - ❖ Χορηγούνται: για την αντιμετώπιση ενεργού αιμορραγίας, για προφύλαξη από τη διεγχειρητική αιμορραγία, για μακροχρόνια προφύλαξη σε περιπτώσεις βαριάς vWD
 - ❖ Ένδειξη χορήγησης συμπυκνωμένου vWF/FVIII είναι: η vWD τύπου 3, 2B και η vWD τύπου 1 ή 2 που δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση DDAVP
- **Αντινωδολυτικοί παράγοντες** (ε-αμινοκαπροϊκό οξύ, τρανεξαμικό οξύ)
- Επί μεγάλων μηνορραγιών: Χορήγηση ανασταλτικών της ωορρηξίας
- **Η ασπιρίνη και οι ενδομυϊκές ενέσεις δεν επιτρέπονται**

Αιμορροφιλία-βασικοί κανόνες

- Χρειάζεται δια βίου παρακολούθηση σε εξειδικευμένα κέντρα
- Το οικογενειακό περιβάλλον πρέπει να είναι ενημερωμένο και ευαισθητοποιημένο
- Ο ασθενής πρέπει να φέρει ειδική κάρτα με τον τύπο αιμορροφιλίας, το ποσοστό του παράγοντα, την ύπαρξη αναστολέα, την ομάδα αίματος και το νοσοκομείο στο οποίο παρακολουθείται
- Εκπαίδευση ασθενούς για αυτοχορήγηση παράγοντα
- Χορηγείται ο **ανασυνδυασμένος παράγοντας** ως υποκατάστατο του ελλείμματος, με στόχο τα επίπεδά του να φτάσουν στο 30-50% της φυσιολογικής τιμής είτε προληπτικά είτε θεραπευτικά
- Η δόση εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς, τη βαρύτητα και τη θέση της αιμορραγίας και από την περιεκτικότητα και το χρόνο ημίσειας ζωής του παράγοντα στο σκεύασμα του χορηγείται

Εργαστηριακά ευρήματα- Διάγνωση επίκτητων ανασταλτών πήξης

Επίκτητος ανασταλτή FVII	Επίκτητος ανασταλτή FVIII	Επίκτητος ανασταλτή FIX	Επίκτητος ανασταλτή VWF
Παράταση PT	Παράταση aPTT	Παράταση aPTT	Παράταση aPTT
Μείωση επιπέδων FVII	Μείωση επιπέδων FVIII	Μείωση επιπέδων FIX	Μείωση επιπέδων VWF
Δοκιμασία διόρθωσης με αραιώση 1:1 πλάσματος ασθενούς με φυσιολογικό πλάσμα: δεν διορθώνεται το PT	Δοκιμασία διόρθωσης με αραιώση 1:1 πλάσματος ασθενούς με φυσιολογικό πλάσμα: δεν διορθώνεται το aPTT	Δοκιμασία διόρθωσης με αραιώση 1:1 πλάσματος ασθενούς με φυσιολογικό πλάσμα: δεν διορθώνεται το aPTT	Δοκιμασία διόρθωσης με αραιώση 1:1 πλάσματος ασθενούς με φυσιολογικό πλάσμα: δεν διορθώνεται το aPTT
Ποσοτικοποίηση τίτλου αντισώματος με τη δοκιμασία Bethesda	Ποσοτικοποίηση τίτλου αντισώματος με τη δοκιμασία Bethesda	Ποσοτικοποίηση τίτλου αντισώματος με τη δοκιμασία Bethesda	Ποσοτικοποίηση τίτλου αντισώματος με τη δοκιμασία Bethesda