

TRUDNICA S GLANZMANNOM TROMBASTENIJOM

ENA RANKOVIĆ¹, GORDANA TOMAC², MIRELA RAOS^{2,3}, GORDAN ZLOPAŠA^{3,4}, DRAŽEN PULANIĆ^{1,3}

¹Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska ²Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska ⁴Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

SAŽETAK

UVOD: Glanzmannova trombastenija je rijedak nasljedni poremećaj trombocita koji obilježava genski uvjetovan poremećaj u glikoproteinskom IIb/IIIa kompleksu uz posljedični poremećaj agregacije trombocita. Za potvrđivanje dijagnoze važan je izostanak agregacije trombocita na sve agoniste osim ristocetina te određivanje količine GPIIb/IIIa na membrani trombocita. Fenotip je varijabilan, a najčešće se očituje krvarenjima kože i sluznica. Liječenje epizoda krvarenja sastoji se od primjene antifibrinolitika, transfuzija koncentrata trombocita te rekombinantnog FVIIa.

CILJ: Prikazati rijedak slučaj trudnice s Glanzmannovom trombastenijom i dokazanim antitrombocitnim protutijelima.

PRIKAZ SLUČAJA: Bolesnici je s 13 godina u sklopu obrade gingivalnog krvarenja postavljena dijagnoza Glanzmannove trombastenije na temelju nalaza agregacije trombocita, nakon čega nije imala značajnijih krvarenja i nije se javljala hematologu. U dobi od 28 godina premještena je iz vanjske ustanove u Zavod za hematologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb u 37. tjednu do tada uredne trudnoće radi promatranja i liječenja epistakse. U vanjskoj ustanovi učinjena je tamponada nosa te je primila transfuziju koncentrata trombocita. U KBC-u Zagreb učinjena je obrada kojom je utvrđen uredan broj i veličina trombocita te izostanak agregacije trombocita sa svim agonistima osim ristocetinom, produljeni testovi funkcije trombocita, a imunofenotipski se na površini trombocita dokazao smanjen izražaj GPIIb/IIIa (ali > 20 %), što govori u prilog Glanzmannove trombastenije tip III. Naknadno su u serumu bolesnice dokazana i antitrombocita autoprotutijela na GPIIb/IIIa i Ia/IIa kompleks uz genotipizacijom prisutne sve specifične trombocitne antigene. Ovakav nalaz mogao je ukazati i na pseudo-Glanzmannovu trombasteniju. S obzirom na prisutna autoprotutijela i rizik neonatalne trombocitopenije, bolesnica je liječena korikosteroidima i intravenskim imunoglobulinima. Tijekom hospitalizacije dolazi do pojave trudova s 38+1 tjedana gestacije te se pristupi vaginalnom porođaju, koji je protekao uredno. Postpartalno je primila profilaktički rFVIIa u dozi od 90 µg/kg intravenski svaka 3 sata do ukupno 4 doze, uz uterotonik (oksitocin 5 međunarodnih jedinica) te traneksamičnu kiselinu 3 x 1 g tijekom 10 dana, bez potrebe za primanjem transfuzije trombocita. Uz terapiju nije bilo znakova pojačanog krvarenja niti neonatalne trombocitopenije. U kontroli se prati negativizacija antitrombocitnih protutijela, dok poremećaj agregacija trombocita perzistira.

ZAKLJUČAK: Iako je došlo do značajnog napretka u razumijevanju funkcije trombocita, nasljedni poremećaji trombocita još uvijek su u velikoj mjeri nepoznanica, a dijagnostika ne mora dovesti do jednoznačnog zaključka. Važan je multidisciplinarni pristup te pravodobno prepoznavanje i optimiziranje liječenja, što ima dodatno značenje u trudnoći zbog dodatnih rizika za majku i plod.

Ključne riječi: trudnoća, Glanzmannova trombastenija, pseudo-Glanzmannova trombastenija, anti-GPIIb/IIIa protutijela

Autor za korespondenciju: Ena Ranković, dr. med.
Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
enarankovic@yahoo.com

UVOD

Glanzmannova trombastenija je rijedak nasljedni poremećaj trombocita koji obilježava poremećaj u glikoproteinskom IIb/IIIa kompleksu na membrani trombocita uz posljedičnu narušenu agregaciju trombocita. GP IIb/IIIa kompleks (α IIb β 3) je adhezijski receptor koji pripada integrinskoj superobitelji. Njegova je glavna funkcija vezanje fibrinogena, vWF-a (von Willebrandov faktor), fibronektina i vitronektina te je nužan za agregaciju trombocita. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno, s incidencijom 1:1 000 000 uz više od 70-ak mutacija zabilježenih u genima ITGA2B ili ITGB3 (1, 2). Ovisno o količini i funkciji glikoproteinskog kompleksa, dijeli se na tri tipa: kvantitativni tip I (< 5 % GPIIb/IIIa) i tip II (10 do 20 % GPIIb/IIIa) te kvalitativni tip III s poremećenom funkcijom kompleksa (1, 2). Fenotip je varijabilan, a najčešće se očituje krvarenjima kože i sluznica, dominantno epistaksom i gingivalnim krvarenjem, već u ranoj životnoj dobi (3, 4). Za dijagnostiku je važan izostanak agregacije trombocita sa svim agonistima trombocita osim s ristocetinom, a dijagnoza se može potvrditi i uz pomoć protočne citometrije određivanjem količine GPIIb/IIIa na membrani trombocita

(3). Broj i veličina trombocita su normalni. Liječenje epizoda krvarenja sastoji se od primjene antifibrinolitika, transfuzija koncentrata trombocita te rekombinantnog FVIIa (1, 3, 4).

Cilj je ovog rada prikazati rijedak slučaj trudnice s Glanzmannovom trombastenijom i dokazanim anti-trombocitnim protutijelima.

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnici je u dobi od 13 godina u sklopu obrade gingivalnog krvarenja i povremenih spontanijih hematoma dijagnosticirana Glanzmannova trombastenija na temelju nalaza agregacije trombocita. Obiteljska anamneza na poremećaje krvarenja bila je negativna. Tijekom adolescencije i poslije nije imala značajnijih krvarenja osim povremenog gingivalnog krvarenja tijekom pranja zubi i nije se javljala hematologu.

U dobi od 28 godina premještena je iz vanjske ustanove u Zavod za hematologiju Kliničkog bolničkog centra

Tablica 1. Pacijentičin nalaz testova funkcije trombocita uz izostanak agregacije trombocita sa svim agonistima osim s ristocetinom (ADP - adenzin difosfat, adrenalin, arahidonska kiselina, kolagen)

Test	Vrijednost	Jedinica	Referentni Interval
PV	1,2		> 0,7
APTV	25,8	s	20 - 30
Fibrinogen	5,2	g/l	1,8 - 4,1
PFA Adrenalin/Kolagen	> 244	s	80 - 160
PFA ADP/kolagen	> 284	s	60 - 120
Agregacija trombocita s ADP-om	0	%	> 61
Agregacija trombocita s adrenalinom	3	%	> 58
Agregacija trombocita s arahidonskom kiselinom	6	%	> 61
Agregacija trombocita s kolagenom	0	%	> 64
Agregacija trombocita s ristocetinom	79	%	> 58
VWF - aktivnost	200,4	%	49,5 - 187

PV - protrombinsko vrijeme, APTV - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, PFA - analizator funkcije trombocita (engl. *platelet function analyzer or platelet function assay*), ADP - adenzin difosfat, VWF - Von Willebrandov faktor

Tablica 2. Pacijentičina imunofenotipizacija trombocita periferne krvi - izražaj glikoproteinskog kompleksa GP IIb/IIIa (CD41/CD61) na površini trombocita

Trombocitni biljeg	Rezultat	Jedinica	Referentna vrijednost
CD41	63	%	> 90
CD42b	98	%	> 90
CD61	40	%	> 90

CD - klaster diferencijacije (engl. *cluster of differentiation*)

(KBC) Zagreb u 37. tjednu do tada uredne trudnoće radi promatranja i liječenja epistakse. Iz anamneze i medicinske dokumentacije doznaje se kako je prethodno imala dvije neuspješne trudnoće (obje završile spontanom pobačajem u 8. tjednu). U aktualnoj trudnoći nije bilo epizoda vaginalnog ili drugog krvarenja, a tijekom trudnoće bio je do tada potpuno uredan i nadziran od strane primarnog ginekologa. Prije premještanja u vanjskoj je ustanovi učinjena tamponada nosa te je primila prvu transfuziju koncentrata trombocita (pool trombocita, ABO podudarni), što je uobičajena terapija kod krvarenja u bolesnika s poremećajem primarne hemostaze. Neposredno prije nastupa krvarenja preboljela je blažu infekciju gornjeg dišnog sustava. Učinjena virusološka obrada na najčešće uzročnike bila je negativna. Ginekološkim pregledom nije nađeno znakova krvarenja niti znakova zastoja u razvoju ploda.

U KBC-u Zagreb učinjena je dodatna laboratorijska obrada koja je uključivala i specifične testove hemostaze. U laboratorijskim nalazima zabilježen je hemoglobin od 118 g/l, uz uredne vrijednosti parametara u ferogramu te uredne vrijednosti i veličinu trombocita. Testovima primarne hemostaze uočen je izostanak agregacije trombocita sa svim agonistima osim s ristocetinom (Tablica 1.), produljeni testovi funkcije trombocita (PFA – engl. *platelet function assay or platelet function analyser*), dok se imunofenotipski na površini trombocita dokaže sniženi izražaj GPIIb/IIIa (ali > 20 %), što govori u prilog kvalitativnog poremećaja, odnosno Glanzmannove trombastenije tip III (Tablica 2.). Testovi sekundarne hemostaze bili su uredni.

Naknadno su u serumu bolesnice metodom na mikrosferama dokazana i polispecifična IgG antitrombocitna autoprotutijela na GPIIb/IIIa i Ia/IIa kompleks (LIFE-CODES Pak Lx Assay, Immucor, Waukesha, SAD). Antitrombocitna aloprotutijela nisu dokazana u serumu.

S obzirom na navedeno, u konzultaciji s transfuziologom učinjena je genotipizacija specifičnih trombocitnih antigena te je utvrđena prisutnost gena HPA (engl. *human platelet antigens*) za pojedine specifične antigene HPA koji se nalaze na GPIIb/IIIa kompleksu (ID HPAXT, Grifols, Barcelona, Španjolska). Ovakav nalaz može govoriti u prilog i pseudo-Glanzmannove trombastenije, odnosno stečenog poremećaja uzrokovanog autoprotutijelima koja se vežu za GP IIb/IIIa kompleks i inhibiraju njegovu funkciju. Učinjena je dodatna imunološka obrada radi isključenja podležeće sustavne autoimunosne bolesti koja je uključivala sljedeće testove: ANA (antinuklearna antitijela), ANCA (anti-neutrofilna citoplazmatska antitijela), ENA (ekstraktibilni nuklearni antigeni), C3, C4 sastavnice komplementa i ukupni komplement, što je sve bilo negativno. Nije nađeno znakova druge hematološke bolesti.

S obzirom na prisutna autoprotutijela i rizik neonatalne trombocitopenije, bolesnica je liječena intravenskim imunoglobulinima (IVIG) 30 g/dan tijekom tri dana uz metilprednizolon 1 mg/kg. Tijekom hospitalizacije s 38+1 tjedana gestacije dolazi do pojave trudova te je premještena u Odjel rađaonice Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb. S obzirom na povoljan opstetrički nalaz i dobre trudove, kao i činjenicu da se kod porođaja carskim rezom očekuje u pravilu obilnije krvarenje, u ovom je slučaju odlučeno porođaj voditi vaginalnim putem. Porođaj je bio potpuno urednog tijeka te je nakon pet sati njegove aktivne faze bolesnica uredno vaginalno rodila živo doneseno žensko novorođenče (tjelesne mase 2850 g, duljine 46 cm) urednih ocjena vitalnosti po Apgarovoj ljestvici. Postpartalno je bolesnica profilaktički primila rFVIIa u dozi od 90 µg/kg intravenski svaka tri sata do ukupno četiri doze uz uterotonik (oksitocin 5 međunarodnih jedinica) i traneksamičnu kiselinu 3 x 1 g tijekom 10 dana, bez krvarećih komplikacija i bez potrebe za transfuzijom koncentrata trombocita.

Uz terapiju nije bilo znakova pojačanog krvarenja niti neonatalne trombocitopenije. Četiri mjeseca nakon poroda u bolesnice se prati negativizacija antitrombocitnih protutijela uz i dalje prisutan patološki nalaz testova funkcije trombocita, što govori u prilog nasljednom funkcionalnom poremećaju trombocita.

RASPRAVA

Trudnoća i porođaj u bolesnica s Glanzmannovom trombastenijom predstavljaju rizično razdoblje za krvarenje te zahtijevaju multidisciplinarni pristup i unaprijed osmišljen plan liječenja i porođaja (1, 5, 6). Čak i unatoč profilaksi, prevalencije krvarenja kod porođaja je velika i iznosi oko 40 - 50 % (1). Upravo iz tih razloga potrebno je već antenatalno procijeniti rizik krvarenja i u majke i u ploda, dominantno na temelju prethodne opstetričke anamneze koja uključuje podatke o neonatalnoj trombocitopeniji i intrakranijskom krvarenju te anti-GPIIb/IIIa imunizacijskom statusu majke. Prva linija liječenja teškog krvarenja je transfuzija trombocita, ali oko 15 - 30 % bolesnika postaje refraktorno na transfuziju, a značajan dio razvija protutijela protiv GP IIb/IIIa ili HLA (od engl. *human leukocyte antigen*, ljudski leukocitni antigeni). U bolesnica s Glanzmannovom trombastenijom tip I, obiteljskom anamnezom imunizacije te bialelnim nul mutacijama u genima ITGA2B ili ITGB3 postoji povećan rizik razvoja anti-GP IIb/IIIa protutijela.¹ Protutijela se mogu razviti kao odgovor na transfuziju trombocita ili nakon izlaganja fetalnim trombocitima tijekom trudnoće. Glavni fetalni rizik predstavlja prolazak majčinih protutijela kroz placentu uzrokujući fetalnu/neonatalnu trombocitopeniju i povećavajući rizik intrakranijskog krvarenja (2, 7). Upravo iz toga razloga u slučaju visokog titra protutijela preporučuje se antenatalna primjena IVIG-a i kortikosteroida počevši od 20. do 22. tjedna trudnoće, a u slučaju prethodno dokumentirane neonatalne trombocitopenije i prije, već od 12. do 16. tjedna (1).

U naše bolesnice verificirana su protutijela protiv GP IIb/IIIa kompleksa. Sam titar protutijela nije bilo moguće kvantificirati u našem laboratoriju, no s obzirom na činjenicu da su detektirana, iako se radilo već o kasnoj fazi trudnoće, odlučili smo se za primjenu IVIG-a i kortikosteroida radi smanjivanja rizika krvarenja u novorođenčeta te eventualnog utjecaja na inhibicijska protutijela ako se radi o autoimunoj trombocitopatiji. Stečene trombocitopatije su rijetke, mogu biti inducirane lijekovima ili autoimunosne etiologije, a

u podlozi se najčešće nalazi neka druga autoimunosna ili limfoproliferativna bolest, iako su opisani i idiopatski slučajevi (8, 9). U naše bolesnice obradom nije verificirana druga sustavna autoimunosna ili zloćudna bolest, postojao je samo anamnestički podatak o prethodno preboljeloj virusnoj infekciji. Na temelju nalaza imunofenotipizacije, gdje je prisutan izražaj glikoproteinskog kompleksa u dovoljnom broju uz dokazana autoprotutijela, inicijalno nije bilo moguće odrediti radi li se o Glanzmannovoj trombasteniji tip III ili pseudo-Glanzmannovoj trombasteniji. Za konačnu potvrdu/isključenje dijagnoze trebalo bi napraviti genetičko testiranje, koje za sada u našim uvjetima nije moguće.

U bolesnica s utvrđenim protutijelima (anti-HLA ili anti- GP IIb/IIIa) preporučuje se uz rutinsku profilaktičku postpartalnu primjenu uterotonika (oksitocina) i traneksamične kiseline 1g intravenski nakon podvezivanja pupčane vrpce primijeniti i rekombinantni FVIIa u dozi od 90 µg/kg unutar prvih 5 minuta nakon porođaja te potom svaka 2 do 3 sata do postizanja hemostaze, dok se transfuzije trombocita primjenjuju samo u slučaju obilnog krvarenja. Dodatne doze mogu se primijeniti u slučaju velikog rizika ili postpartalnog krvarenja. Što se metoda porođaja tiče (vaginalni ili carski rez) treba razmotriti obje opcije uzimajući u obzir rizik od neonatalne trombocitopenije, povijest krvarenja majke i opstetričke uvjete. Epiduralna analgezija je apsolutno kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka epiduralnog ili spinalnog hematoma. Sekundarno postpartalno krvarenje može se pojaviti čak i nakon 6 do 8 tjedana, uz medijan vremena 10 dana nakon porođaja (1, 5, 6).

S obzirom na povoljan opstetrički nalaz i dobre trudove, kao i činjenicu da se kod porođaja carskim rezom očekuje u pravilu obilnije krvarenje, u ovom slučaju odlučeno je porođaj voditi vaginalnim putem jer se ovaj način smatrao poštenijim za majku. Što se tiče rizika krvarenja u neonatusa, vjerovali smo da će provedeno liječenje imunoglobulinom i kortikosteroidima utjecati na njegovo smanjenje, premda titar protutijela nije bilo moguće kvantificirati u našem laboratoriju.

Pacijentica je odmah nakon vaginalnog poroda primila profilaktički rekombinantni FVIIa uz uterotonik i traneksamičnu kiselinu, koju je nastavila primati do 10 dana nakon poroda u bolničkim uvjetima. Uz naveden pristup nije bilo znakova pojačane hemoragijske dijateze.

U kontroli bolesnice nakon porođaja prati se negativizacija autoprotutijela dok poremećena funkcija trom-

bocita perzistira. Testiranjem novorođenčeta odmah nakon porođaja zabilježene su uredne vrijednosti trombocita bez kliničkih i radioloških znakova intrakranijskog krvarenja, dok testovi agregacije trombocita nisu još učinjeni.

ZAKLJUČAK

Iako je došlo do značajnog napretka u razumijevanju funkcije trombocita, nasljedni poremećaji trombocita još uvijek su u velikoj mjeri nepoznanica, a dijagnostika ne mora dovesti do jednoznačnog zaključka. Važan je multidisciplinarni pristup te pravodobno prepoznavanje i optimiziranje liječenja, što ima dodatno značenje u trudnoći zbog dodatnih rizika za majku i plod.

LITERATURA

1. Mathieu F, Loïc S, Roseline d'O. How I manage pregnancy in women with Glanzmann thrombasthenia. *Blood* 2022; 139 (17): 2632–2641.
2. Wijemanne A, Watt-Coote I, Austin S. Glanzmann thrombasthenia in pregnancy: Optimising maternal and fetal outcomes. *Obstet Med* 2016; 9(4):169-170.
3. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood* 1990; 75(7):1383-95.
4. Solh T, Botsford A, Solh M. Glanzmann's thrombasthenia: pathogenesis, diagnosis, and current and emerging treatment options. *J Blood Med* 2015; 6:219-227.
5. Madgudapathi C, Kannan S, Giri D. Glanzmann's thrombasthenia complicating pregnancy. *J Clin Case Rep* 2012; 2: 142–142.
6. Siddiq S, Clark A, Mumford A. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann's thrombasthenia. *Haemophilia* 2011; 17: e858–e869.
7. Leticee N, Kaplan C, Lemery D. Pregnancy in mother with Glanzmann's thrombasthenia and isoantibody against GPIIb-IIIa: is there a foetal risk? *Euro J Obstet Gynecol Reprod Bio* 2005; 121: 139–142.
8. Bacci M, Ferretti A, Marchetti M i sur. Autoimmune disorders of platelet function: systematic review of cases of acquired Glanzmann thrombasthenia and acquired delta storage pool disease. *Blood Transfus* 2022; 20(5):420-432.
9. Granel B, Swiader L, Veit V i sur. Pseudo-Glanzmann thrombasthenia in the course of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Rev Med Interne* 1998;19(11):823-5.

S U M M A R Y

PREGNANT WOMAN WITH GLANZMANN THROMBASTHENIA – A CASE REPORT

E. RANKOVIĆ¹, G. TOMAC², M. RAOS^{2,3}, G. ZLOPAŠA^{3,4}, D. PULANIĆ^{1,3}

¹Division of Hematology, Department of Internal Medicine, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia ²Division of Transfusion Medicine and Transplantation Biology, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia ³University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia ⁴Clinic for Women's Diseases, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

INTRODUCTION: Glanzmann thrombasthenia is a rare hereditary platelet disorder characterized by a genetically determined disorder in the glycoprotein IIb/IIIa complex with a consequent disorder of platelet aggregation. To confirm the diagnosis, the absence of platelet aggregation to all agonists except ristocetin and the determination of the amount of GPIIb/IIIa on the platelet membrane are important. The phenotype is variable, and is most often manifested by bleeding of the skin and mucous membranes. Treatment of bleeding episodes comprises the use of antifibrinolytics, platelet transfusions, and recombinant FVIIa.

OBJECTIVE: To present a rare case of a pregnant woman with Glanzmann thrombasthenia and proven antiplatelet antibodies.

CASE REPORT: At the age of 13, the patient was diagnosed with Glanzmann thrombasthenia based on the findings of platelet aggregation as part of the work-up for gingival bleeding, after which she had no significant bleeding and did not see a hematologist. At the age of 28, in the 37th week of a previously normal pregnancy, the patient was transferred from an external institution to the Department of Hematology of the University Hospital Center (UHC) Zagreb for observation and treatment of epistaxis. Nasal tamponade was performed in the external institution and she received a platelet concentrate transfusion. In UHC Zagreb, the work-up revealed normal values and morphology of platelets and the absence of platelet aggregation with all agonists except ristocetin. Extended tests of platelet function demonstrated immunophenotypically reduced expression of GPIIb/IIIa (but > 20 %) on the surface of the platelets, which indicated Glanzmann thrombasthenia type III. Subsequently, antiplatelet autoantibodies to the GPIIb/IIIa and Ia/IIa complex were demonstrated in the patient's serum, along with all specific platelet antigens present by genotyping. This finding could also indicate pseudo-Glanzmann thrombasthenia. Considering the presence of autoantibodies and the risk of neonatal thrombocytopenia, the patient was treated with corticosteroids and intravenous immunoglobulins. During the hospitalization, she went into labor at 38+1 weeks of gestation, and proceeded to a vaginal birth, which went smoothly. Postpartum, she received prophylactic rFVIIa in a dose of 90 µg/kg intravenously every 3 hours, up to a total of 4 doses with uterotonic (oxytocin 5 international units) and tranexamic acid 3 x 1 g during 10 days, without the need to receive a platelet transfusion. Upon treatment, there were no signs of increased bleeding or neonatal thrombocytopenia. During follow-up negativization of antiplatelet antibodies occurred, while the aggregation disorder persisted.

CONCLUSION: Although there has been significant progress in the understanding of platelet function, hereditary platelet disorders are still largely unknown, and diagnostics do not necessarily lead to an unequivocal conclusion. A multidisciplinary approach as well as timely recognition and optimization of treatment are important, especially in pregnancy, due to additional risks for both mother and fetus.

Keywords: pregnancy, Glanzmann thrombasthenia, pseudo-Glanzmann thrombasthenia, anti-GPIIb/IIIa antibodies

Corresponding author: Ena Ranković, MD
Department of Hematology
Clinic for Internal Medicine
Clinical Hospital Center Zagreb
Kišpatićeva 12
10 000 Zagreb, Croatia
enarankovic@yahoo.com