

Hemofilia adquirida: caso clínico de hemorragia por inhibidores contra el factor VIII

Acquired hemophilia: clinical case of hemorrhage caused by inhibitors against factor VIII

Arturo Olvera-Acevedo¹, Paulina Carreño-Pérez^{1*}, Nedelé Zaldívar-López¹, Benjamín Medina-Fonseca¹ y Alma Duarte-García²

Resumen

Introducción: La hemofilia adquirida es ocasionada por anticuerpos contra los factores de la coagulación, en especial contra el factor VIII. Por ser de baja prevalencia, presentamos un caso de hemofilia adquirida idiopática exponiendo la modalidad terapéutica utilizada para facilitar a otros la toma de decisiones en la práctica clínica.

Caso clínico: Mujer de 65 años que inició con hematomas no asociados a traumatismo, con astenia, adinamia y disnea. Los estudios de laboratorio mostraron anemia (hemoglobina 7.1 g/dl, hematocrito 21%, volumen corpuscular medio 91 fl, hemoglobina corpuscular media 29.6 pg) y tiempos de coagulación prolongados (tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPa] 100 segundos), con tiempo de protrombina e INR (International Normalized Ratio) dentro de parámetros normales (17 y 1.2 segundos, respectivamente), por lo que se realizaron pruebas de dilución con plasma sin corrección del TTPa (1:2, 76.6 segundos; 1:4, 60 segundos; 1:8, 45 segundos), evidenciando la presencia del inhibidor. El diagnóstico se confirmó con la disminución del factor VIII (1%) y la presencia de inhibidor del factor VIII (256 UB). Se inició tratamiento con prednisona y ciclofosfamida. Por presentar hemorragia grave requirió tratamiento con concentrado de complejo de protrombina activado y posteriormente se indicó rituximab, con mejoría clínica, incremento en los niveles de hemoglobina y reducción del TTPa desde la primera semana de tratamiento.

Abstract

Background: Acquired hemophilia is caused by antibodies against coagulation factors, especially against factor VIII. As it is a low prevalence disease, our objective is to present an idiopathic case of acquired hemophilia to facilitate decision-making in clinical practice for others, exposing the therapeutic modality used.

Case report: 65 years old woman, started with non-trauma hematomas, with asthenia, adynamia and dyspnea. Laboratory studies showed anemia (hemoglobin 7.1 g/dl, hematocrit 21%, mean corpuscular volume 91 fl, mean corpuscular hemoglobin 29.6 pg) and long clotting times (activated partial thromboplastin time 100 seconds) and with prothrombin time and International Normalized Index (17 seconds and 1.2 seconds respectively). So, plasma dilution tests were performed with plasma, without aPTT correction (1:2, 76.6 seconds; 1: 4, 60 seconds; 1: 8, 45 seconds) evidencing the presence of the inhibitor. The diagnosis was confirmed by the decrease in factor VIII (1%) and the presence of the factor VIII inhibitor (256 UB). The treatment started with prednisone and cyclophosphamide. Due to the presence of severe bleeding, treatment with activated prothrombin complex concentrate (CCpa) was required. Subsequently, Rituximab was prescribed, with clinical improvement and increased levels of hgb and reduced aPTT from the first week of treatment.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Departamento de Medicina Interna; ²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Psiquiatría Morelos, Departamento de Psiquiatría. Ciudad de México, México

Correspondencia:

*Paulina Carreño-Pérez
E-mail: pau_carre@hotmail.com
2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06/11/2019

Fecha de aceptación: 15/06/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000106

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(6):728-733

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

Conclusiones: El abordaje de la hemofilia adquirida debe incluir el control de la hemorragia, la búsqueda de la etiología descartando las principales causas de neoplasias malignas de acuerdo con la edad y el sexo, y el inicio inmediato de inmunosupresión para disminuir los niveles de inhibidor.

Palabras clave: Hemofilia A; Factor VIII; Inmunosupresores.

Conclusions: The approach of acquired hemophilia should include control of the bleeding, the search for the etiology ruling out of the main causes of malignant neoplasms according to age and gender, and the immediate initiation of immunosuppression to decrease inhibitor levels.

Keywords: Hemophilia A; Factor VIII; Immunosuppressive agents.

Introducción

La hemofilia adquirida es una enfermedad ocasionada por la formación de anticuerpos contra los factores de la coagulación, que disminuyen su actividad o aceleran su aclaramiento, ocasionado hemorragias de distinta magnitud. El anticuerpo más común es el dirigido contra del factor VIII. A diferencia de las formas congénitas, esta enfermedad suele presentarse con hematomas extensos en la piel, las mucosas y los tejidos blandos (Fig. 1).^{1,2,3,4,5,6}

La mayoría de los pacientes con hemofilia adquirida son mayores de 65 años. En el 50% no se encuentra una causa bien establecida, y en el resto la hemofilia se presenta en el contexto de enfermedades autoinmunitarias, malignidad, consumo de fármacos o posparto. En el cuadro I se muestran las causas que pueden estar asociadas a hemofilia adquirida.^{1,4,7,8,9,10}

La incidencia reportada es de 0.2-1 caso por millón, por lo que el médico debe tener una alta sospecha para el diagnóstico y el inicio rápido del tratamiento adecuado, ya que la presentación puede ser muy variable, incluso con hemorragias que ponen en peligro la vida del paciente (mortalidad del 7.9-22%). El tratamiento consiste en hemotransfusión y control de la hemorragia.^{4,11,12,13}

El tratamiento inmunosupresor ha evolucionado a lo largo del tiempo; en reportes de casos se ha propuesto el uso de prednisona y de ciclofosfamida.¹⁴ También se han reportado casos tratados con una combinación de prednisona, ciclofosfamida y vincristina.¹⁵ Más recientemente se introdujo el rituxumab como opción de tratamiento, con una remisión comparable a la lograda con la ciclofosfamida.⁷ A pesar del creciente aumento del uso de rituximab, la primera línea de tratamiento que se sigue recomendando es prednisona más ciclofosfamida.¹⁶

El método para la detección de inhibidores es el Bethesda, que se reporta en Unidades Bethesda por mililitro (UB/ml). Una UB se define como la cantidad de anticuerpos que neutralizan el 50% de la actividad de los factor VIII o IX en plasma. Se consideran positivos los títulos >0.6 UB/ml. Para pacientes con títulos >5 UB

y con hemorragia grave se han propuesto diversos tratamientos, como plasmaféresis, inmunoadsorción, inmunoglobulinas y anticuerpos policlonales de oveja, que podrían iniciarse previo al uso de factor VIII. Actualmente se reconoce que la rápida inducción de la inmunosupresión es crucial en el tratamiento. El tratamiento inmunosupresor debe mantenerse hasta que el inhibidor esté indetectable.^{10,17,18}

A continuación se presenta un caso clínico de hemofilia adquirida con características típicamente descritas, con el objetivo de que su conocimiento sea de utilidad al clínico para el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno y eficaz de esta enfermedad.

Caso clínico

Mujer de 65 años, sin antecedentes importantes, que inició con hematoma en el muslo izquierdo, no asociado a traumatismo, con extensión al glúteo y la región dorsal homolateral; posteriormente presentó hematoma en el cuello y el hombro izquierdo con extensión dorsal y hematoma en el brazo izquierdo. Asimismo presentó astenia, adinamia y disnea de pequeños esfuerzos. Los estudios de laboratorio mostraron anemia (hemoglobina 7.1 g/dl, hematocrito 21%, volumen corpuscular medio 91 fl, hemoglobina corpuscular media 29.6 pg) y tiempos de coagulación prolongados (tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPa] 100 segundos), con tiempo de protrombina e INR (*International Normalized Ratio*) dentro de parámetros normales (17 y 1.2 segundos, respectivamente), por lo que se realizaron pruebas de dilución con plasma sin corrección del TTPa (1:2, 76.6 segundos; 1:4, 60 segundos; 1:8, 45 segundos), evidenciando la presencia del inhibidor. El diagnóstico se confirmó con la disminución del factor VIII (1%) y la presencia de inhibidor del factor VIII (256 UB). Se descartaron otros trastornos de la coagulación (anticoagulante lúpico, anticuerpos antinucleares y anticardiolipinas negativos). Se descartó la presencia de etiología neoplásica mediante marcadores tumorales negativos (CA-125,

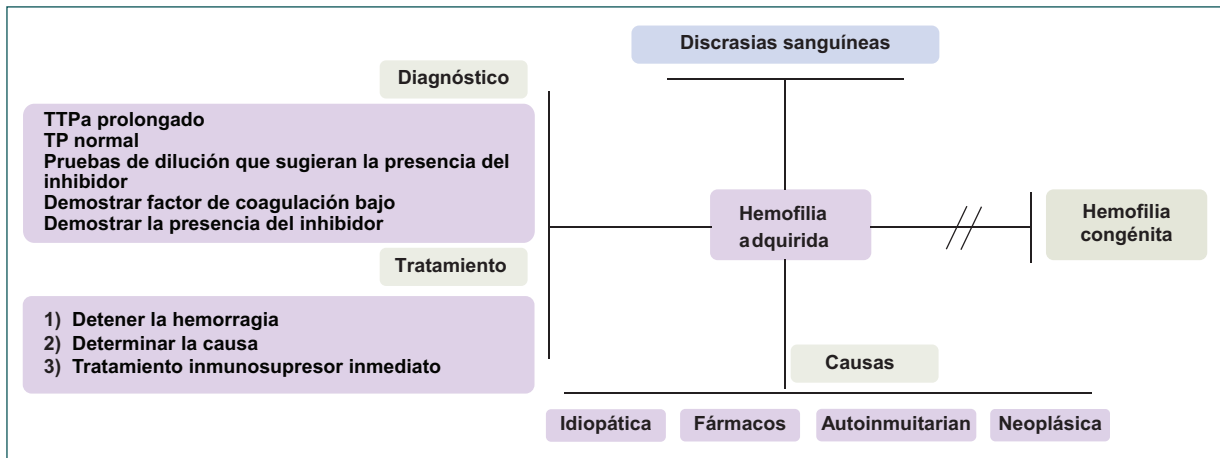


Figura 1. Mentefacto conceptual con generalidades de hemofilia adquirida. TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Cuadro I. Patologías asociadas a la hemofilia adquirida*

- Idiopática
- Embarazo
- Enfermedades autoinmunitarias: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, arteritis de la temporal, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves e hipotiroidismo
- Neoplasias malignas: tumores sólidos, neoplasias hematológicas y cáncer de próstata
- Medicamentos: sulfamidas, fenitoína, cloranfenicol, metildopa e interferón alfa
- Trastornos dermatológicos: psoriasis y pénfigo
- Enfermedades respiratorias: asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Enfermedades neurológicas: miastenia grave
- Diabetes
- Infecciones por virus de las hepatitis B y C

*Reportes de caso.

antígeno carcinoembrionario y CA 19-9 negativos) y por la ausencia de lesiones tumorales en la tomografía simple y contrastada de cráneo, tórax, abdomen y pelvis. Ya que la paciente refería xeroftalmia de larga evolución, se descartó síndrome de Sjögren (anti-Ro 11.70 y anti-La 1.80 negativos). También se descartaron causas infecciosas (serologías para virus de la inmunodeficiencia humana y para virus de las hepatitis B y C negativas). Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso al día y ciclofosfamida a dosis de 750 mg/kg de peso, en toma única, con administración de mesna al 60% de la dosis de ciclofosfamida.

Durante su evolución intrahospitalaria presentó hemorragia de tracto digestivo alto manifestada por

melena, así como hemartrosis de codo izquierdo corroborada por ultrasonografía, por lo que requirió tratamiento con concentrado de complejo de protrombina activado (CCPa) a dosis de 6000 UI/12 h durante 48 horas para control de la hemorragia. Posteriormente se indicó rituximab a dosis de 375 mg/m² semanales por cuatro dosis, con mejoría clínica e incremento de los valores de hemoglobina y reducción del TTPa desde la primera semana de tratamiento. A las 8 semanas de tratamiento, los niveles de factor VIII fueron del 11% y los de inhibidor fueron de 4.5 UB. A pesar de no haber alcanzado las metas de tratamiento a las 8 semanas, la paciente se encontró libre de complicaciones hemorrágicas.

Cuadro II. Comparación del caso clínico con los reportes de la literatura, indicando los factores de mal pronóstico

Característica	Reporte en la literatura	Factores de mal pronóstico	Factores presentes en nuestra paciente
Edad de presentación	Adultos mayores Sexo femenino	> 65 años	65 años Sexo femenino
Etiología	Idiopática 52-60% Medicamentos 17% Malignidad 12% Posparto 7% Autoinmunitaria 6%	-	Idiopática
Manifestación clínica	Equimosis 82% Hematomas en tejidos blandos 65% Hemorragia mayor: Gastrointestinal 29% Urinaria 12% Intracraneal 2% Hemartrosis 3%	Hemorragia mayor	Equimosis Hematoma en tejidos blandos Hemorragia digestiva Hemartrosis en codo
Diagnóstico por laboratorio	Prolongación del TTPa que no se corrige con plasma	-	TTPa 100 s
	Disminución de la actividad del factor VIII	Factor VIII < 1%	Factor VIII 1%
	Presencia de inhibidores del factor VIII	Inhibidores del factor VIII > 20 UB	Inhibidores de factor VIII 256 UB
	Plaquetas normales o disminuidas	Plaquetopenia < 150 000/ μ l	Plaquetas 291 k/ μ l
Tratamiento hemostático (terapia puente)	Factor VII recombinante CCPa	-	CCPa
Tratamiento de erradicación de inhibidores	Prednisona Ciclofosfamida + prednisona Ciclofosfamida + prednisona + vincristina Rituximab	Falta de respuesta a tratamiento	Ciclofosfamida + prednisona Rituximab

CCPa: complejo de protrombina activado; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Discusión

La sospecha clínica de hemofilia adquirida surge a partir de una hemorragia aguda, la cual es la manifestación inicial en el 83% de los casos, presentándose con equimosis (82%) y hematomas en los tejidos blandos (65%), y en menor grado como hemorragia gastrointestinal (29%), urinaria (12%) o intracraneal (2%). La hemartrosis es la presentación menos frecuente (3%). La clave del diagnóstico es la presencia de un TTPa prolongado que no se corrige con pruebas de dilución con plasma y un tiempo de protrombina dentro de los parámetros normales, lo que sugiere la presencia del inhibidor, y se corrobora con la disminución del factor VIII y la evidencia de los inhibidores de este.^{2,3}

Ante un caso de hemofilia adquirida se deberá buscar siempre la condición médica asociada a la formación de inhibidor. Sin embargo, ninguna de las causas más

comunes ya mencionadas se encontró en la paciente, lo que coincide con lo descrito en la literatura de que la forma idiopática es la más común. En el caso de las neoplasias, estas pueden no encontrarse en el momento del diagnóstico, pero hallarse después en algún momento del seguimiento.^{3,9}

El tratamiento de la hemofilia adquirida se centra en tres aspectos importantes: 1) control de la hemorragia aguda, 2) erradicación de los inhibidores y 3) tratamiento de la enfermedad precipitante. En este caso, a la paciente se le otorgó tratamiento hemostático como terapia puente para el control de la hemorragia, ya que cursó con indicaciones para su uso: sangrado mayor, disminución significativa de la hemoglobina y cuantificación de inhibidores >10 UB. La terapia puente se basó en la aplicación de CCPa a dosis de 100 UI/kg/12 h. Con el uso de CCPa se ha reportado el control

total de la hemorragia en más del 90% de los casos de hemofilia adquirida.¹⁹

En cuanto a la erradicación de los inhibidores, en primer lugar se utilizó una combinación de prednisona (1 mg/kg al día) y ciclofosfamida (750 mg/kg); este esquema ha demostrado una remisión del 60-80% de los casos en 40 días. Como tratamiento de segunda línea se otorgó rituximab (375 mg/m², en aplicación semanal, 4 dosis), el cual ha demostrado lograr la remisión completa en 8 semanas, comparable al uso de ciclofosfamida. Se describen como factores predictores de mal pronóstico la edad >65 años, la plaquetopenia <1.5 × 10¹¹/l y la falta de respuesta al tratamiento (Cuadro II).^{3,4,8}

El tratamiento inmunosupresor logra la remisión de la enfermedad en un 60-80% de los casos en un periodo de días a meses. En un estudio realizado por Tiede *et al.*¹¹ en 2015, los pacientes con actividad del factor VIII ≥1 IU/dl, como nuestra paciente, alcanzaron mayores tasas de remisión parcial (77% tras 24 días de tratamiento inmunosupresor) que los pacientes con actividad del factor VIII <1 IU/dl (77% en 43 días). La concentración de inhibidores >20 UB es un predictor de mal pronóstico con falta de respuesta completa a tratamiento. La concentración del inhibidor fue el principal dato de mal pronóstico de nuestra paciente.

A pesar de la extensa literatura existente, no está claro cuándo debe evaluarse la respuesta inicial a la inmunoterapia de primera línea para su cambio, ni cada cuánto tiempo debe hacerse el seguimiento. No obstante, se sugiere que esto debe ser normado de acuerdo con la evolución o los datos de gravedad en cada paciente. Existe evidencia fuerte para recomendar el inicio inmediato del tratamiento inmunosupresor.

Conclusiones

El caso clínico presentado pretende ejemplificar una patología de baja incidencia, en la que se requiere una alta sospecha diagnóstica para brindar un tratamiento oportuno, por lo que su conocimiento es indispensable. El abordaje debe incluir el control de la hemorragia, la búsqueda de la etiología (descartando las principales causas de neoplasias malignas de acuerdo con la edad y el sexo) y el inicio inmediato de la inmunosupresión para disminuir los niveles de inhibidor y prevenir desenlaces fatales.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado ninguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: a 2013 update. *Thromb Haemost.* 2013;110(6):1114-20.
2. Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol.* 2015;95:36-44.
3. Huang SY, Tsay W, Lin SY, Hsu SC, Hung MH, Shen MC. A study of 65 patients with acquired hemophilia A in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(4):321-7.
4. Sarah L, Prantik D, Gary B. Systemic therapy in acquired haemophilia — a single institute experience. *Ulster Med J.* 2016;85(3):187-92.
5. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, *et al.* Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012;120(1):47-55.
6. Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Levesque H, Marco P, Nemes L, *et al.* Management of bleeding in acquired hemophilia: results of the European Acquired Hemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012;120(1):39-46.
7. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, Michelis MA, Zeller JA, Peerschke EIB, *et al.* Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood.* 2002;100(9):3426-8.
8. Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD011907.
9. Sheth C, Gill A, Sekhon S. Life-threatening hemorrhage from acquired hemophilia A as a presenting manifestation of prostate cancer. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016;6(4):32461.
10. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol.* 2005;80(1):55-63.

11. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, *et al.* Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015;125(7):1091-7.
12. Grammer F, Fischer KG. Successful immunoadsorption of life-threatening bleeding in factor VIII inhibitor disease, but no long-term remission with anti-CD20 treatment. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:10-3.
13. Franchini M, Capra F, Nicolini N, Veneri D, Manzato F, Baudo F, *et al.* Drug-induced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. *Med Sci Monit*. 2007;13(4):55-61.
14. Lee JJ, Chung IJ, Park MR, Yang DH, Cho AH, Ryang DW, *et al.* Acquired hemophilia successfully treated with oral immunosuppressive therapy. *Korean J Intern Med*. 2012;120(1):39-46.
15. Lian ECY, Villar MJ, Noy LI R-DZ. Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Am J Hematol*. 2002;69(4):294-5.
16. Charlebois J, Rivard GE, St-Louis J. Management of acquired hemophilia A: review of current evidence. *Transfus Apher Sci*. 2018;57(6):717-20.
17. Lassila R. Management of coagulation factor VIII (FVIII) inhibitors. *Thromb Res*. 2019;181(January):S60-1.
18. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G, *et al.* Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(3):319-25.
19. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, *et al.* Acquired hemophilia A: updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92(7):695-705.

Cómo citar este artículo:

Olvera-Acevedo A, Carreño-Pérez P, Zaldívar-López N, Medina-Fonseca B, Duarte-García A. Hemofilia adquirida: caso clínico de hemorragia por inhibidores contra el factor VIII. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(6):728-733.