

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v22i2.5118

Hemofilia A adquirida autoinmunitaria

Autoimmune acquired hemophilia A.

Eduardo Corona-Rodarte,¹ Fernando García-Hernández,¹ Gretell Henríquez-Santos,² Daniela Pérez-Sámano³

Resumen

ANTECEDENTES: La hemofilia adquirida es una enfermedad infrecuente que resulta de la existencia de inhibidores contra el factor endógeno VIII (FVIII) de la coagulación que puede desencadenar sangrado espontáneo e importante.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 66 años, originario y residente de Oaxaca, agricultor por ocupación. Inició su padecimiento con dolor abdominal intenso localizado en el flanco derecho, por lo que acudió al servicio de urgencias de nuestro instituto para valoración. La citología hemática reportó anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con neutrofilia y plaquetas normales. La tomografía abdominal evidenció hematoma retroperitoneal derecho que condicionaba desplazamiento anterior de las estructuras retroperitoneales. Ingresó al área de resucitación cardiopulmonar donde se inició reanimación hídrica y transfusión de cuatro unidades de plasma fresco congelado y un paquete globular. Por coagulopatía manifiesta, se solicitaron tiempos de coagulación que no se corrigieron después de la administración de plasma, por lo que se solicitaron estudios complementarios en los que se identificó factor VIII bajo (13.8%), factor IX bajo (56.6%), anticoagulante lúpico negativo e inhibidor a factor VIII con 12 unidades Bethesda. Se estableció el diagnóstico de hemofilia A adquirida y se inició abordaje etiológico.

CONCLUSIONES: La hemofilia adquirida es una enfermedad infrecuente con morbilidad y mortalidad altas que requiere alta sospecha diagnóstica. El reconocimiento rápido y el tratamiento temprano agresivo son obligatorios. El seguimiento de estos pacientes es de por vida.

PALABRAS CLAVE: Hemofilia; inhibidor del factor VIII de la coagulación; hemorragia espontánea.

Abstract

BACKGROUND: Acquired hemophilia is a rare disease resulting from the presence of inhibitors against endogenous factor VIII (FVIII) that can lead to spontaneous and significant bleeding.

CLINICAL CASE: A 66-year-old farmer from Oaxaca was referred to our institution because of intense abdominal pain located in the right flank. The hematic cytology reported normochromic normocytic anemia, leukocytosis with neutrophilia and normal platelets. An abdominal tomography was performed and revealed a right retroperitoneal hematoma that conditioned anterior displacement of the retroperitoneal structures. He was admitted to the cardiopulmonary resuscitation area where he received fluid resuscitation and transfusion of four units of fresh frozen plasma and a blood unit. Due to manifest coagulopathy, clotting times were requested and no correction was observed after plasma administration, therefore complementary studies were performed where low factor VIII (13.8%), low factor IX (56.6%), negative lupus anticoagulant and inhibitor to factor VIII with 12 Bethesda units were observed. The diagnosis of acquired hemophilia A was integrated, and more studies were performed in order to identify the etiology.

CONCLUSION: Acquired hemophilia is a rare disease with high morbidity and mortality that requires a high diagnostic suspicion.

KEYWORDS: Hemophilia; Factor VIII coagulation inhibitor; Spontaneous bleeding.

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Departamento de Geriátrica.

³ Departamento de Hematología y Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2020

Aceptado: junio 2021

Correspondencia

Eduardo Corona Rodarte
abouteddie@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Corona-Rodarte E, García-Hernández F, Henríquez-Santos G, Pérez-Sámano D. Hemofilia A adquirida autoinmunitaria. Hematol Mex. 2021 abril-junio; 22 (2): 116-120.

ANTECEDENTES

La hemofilia adquirida A es un trastorno de la coagulación poco común causado por autoanticuerpos dirigidos contra el factor endógeno VIII (FVIII) que neutraliza su función hemostática.¹ Lo anterior resulta en una diátesis hemorrágica sin antecedentes familiares o personales de sangrado. La hemofilia adquirida A tiene una incidencia anual estimada de 1-1.5 casos/millón de habitantes; sin embargo, es probable que esta cifra sea subestimada por un infradiagnóstico de la enfermedad.² La hemofilia adquirida A tiene un patrón de edad bifásico: 20-30 años y más de 65 años, sin predilección por sexo. El cuadro clínico abarca desde equimosis leve y anemia hasta choque hipovolémico; la mortalidad estimada es de más del 20% en pacientes mayores de 65 años y en sujetos con malignidad subyacente.³ En contraste con la hemofilia congénita, la hemartrosis es infrecuente. Se asocia con frecuencia con una afección subyacente, como cáncer, trastornos autoinmunitarios, medicamentos o embarazo; sin embargo, hasta el 50% de los casos permanecen idiopáticos.⁴ Tiene un patrón bioquímico caracterizado por tiempo de tromboplastina parcial activada prolongada (TTPa) que no se corrige al mezclar las pruebas con plasma normal y bajas concentraciones del factor VIII. Las recomendaciones de tratamiento se basan en controlar los episodios de hemorragia aguda con agentes hemostáticos, factor VII activado recombinante o concentrado de complejo protrombínico y erradicación del anticuerpo con terapia inmunosupresora.⁵ La alta mortalidad justifica la pronta detección clínica y tratamiento, así como un seguimiento estrecho porque existe alta probabilidad de recaída.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años, originario y residente de Oaxaca, agricultor por ocupación. Inició su padecimiento con dolor abdominal

intenso localizado en el flanco derecho por lo que acudió al servicio de urgencias del Instituto para valoración. A su ingreso se encontró taquicárdico (frecuencia cardíaca 116 lpm) y taquipneico (frecuencia respiratoria 28 rpm), con el resto de los signos vitales normales. A la exploración física destacó palidez de tegumentos y abdomen doloroso a la palpación superficial en el flanco derecho con rebote positivo. En la citología hemática se identificó anemia normocítica normocrómica (Hb 8.9 g/dL, VCM 86 fL, HCM 27.7 pg), leucocitosis con neutrofilia (leucocitos 16.4 mil/ μ L, neutrófilos 86%), lesión renal aguda KDIGO G3 prerrenal (Cr 3.1; basal 0.5, FENa 0.01%), hiponatremia moderada asintomática (Na 126 mmol/L) y tiempo de tromboplastina prolongado (TTP 69.2). Se solicitó gasometría venosa que evidenció hiperlactatemia y acidosis metabólica con brecha aniónica elevada y respuesta secundaria adecuada (pH 7.24, HCO_3^- 12.2 mmol/L, pO_2 29.8, pCO_2 29.5, lactato 13.9 mmol/L). La tomografía abdominal (26/04/18) evidenció hematoma retroperitoneal derecho que condicionaba desplazamiento anterior de las estructuras retroperitoneales y aparente compresión de la segunda porción del duodeno con distensión secundaria de la cámara gástrica. Se ingresó al área de resucitación cardiopulmonar donde se inició reanimación hídrica y la transfusión de cuatro plasmas frescos congelados y un paquete globular. Se interconsultó con servicio de cirugía general que recomendó manejo conservador y vigilancia estrecha. Se complementó el abordaje con angiotomografía sin identificar el sitio de sangrado activo. Se trasladó al servicio de terapia intermedia para continuar con vigilancia y manejo. Por coagulopatía manifiesta, se solicitaron tiempos de coagulación que no se corrigieron tras la administración de plasma, por lo que se solicitaron estudios complementarios identificando factor VIII bajo (13.8%), factor IX bajo (56.6%), anticoagulante lúpico negativo e inhibidor a factor VIII con 12 unidades Bethes-

da. Se estableció el diagnóstico de hemofilia A adquirida por lo que se inició abordaje en búsqueda de la causa. Al considerar la posibilidad de síndrome paraneoplásico, se realizó tomografía de tórax sin evidencia de proceso neoplásico. Posterior a estudio tomográfico el paciente tuvo vómitos en pozos de café por lo que recibió tratamiento con inhibidor de bomba de protones, no se consideró apto para estudio endoscópico por alto riesgo de sangrado. Por sospecha de enfermedad autoinmunitaria, se solicitaron estudios inmunológicos con anticuerpos antinucleares IgG 1:2560 (moteado fino) y factor reumatoide 112.3 UI/mL positivos, los demás fueron negativos (anticuerpos anticardiolipina IgG 6.1 UGPL; IgM 9.6 UMPL, anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I IgG 2.5 U/mL; IgM 3.3 U/mL, anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados 3.1 U, anticuerpos anti-SSa 10.9 U/mL, anticuerpos anti-SSb 3.4 U/mL, anti-DNAcd IgG 2.2 UI/mL). En consenso con servicio de hematología y reumatología, se indicaron 3 bolos de 1 g de metilprednisolona, seguidos de prednisona 55 mg cada 24 horas (1 mg/kg). Tuvo sangrado en capa en múltiples ocasiones que requirieron la administración repetida de crioprecipitados. Por persistencia de sangrado, se consideró plasmaféresis, por lo que se colocó catéter de alto flujo en el servicio de radiología intervencionista e inició recambio plasmático en una ocasión, como complicaciones tuvo sangrado durante el procedimiento por lo se finalizó de manera temprana. Se mantuvo en vigilancia sin nuevos eventos de sangrado. A su egreso se mantuvo en seguimiento estrecho por la consulta externa de Medicina interna, Hematología y Reumatología. En su última consulta por Hematología se encontró sin evidencia de sangrado activo y con inhibidores para FVIII negativos y FVIII en 46.5 UI/dL (70-150 UI/dL).

DISCUSIÓN

Los autoanticuerpos más comunes que conducen a un trastorno hemorrágico y que interfieren con la actividad de un factor de la coagulación están dirigidos contra el FVIII, a esta enfermedad se le conoce como hemofilia adquirida A.⁷ Estos anticuerpos son distintos a los aloanticuerpos desarrollados en pacientes con hemofilia congénita secundario a la exposición terapéutica del FVIII. La Federación de Hemofilia de la República Mexicana no cuenta actualmente con un registro o incidencia de pacientes con hemofilia adquirida A; sin embargo, se tienen registrados en México un total de 266 casos hasta 2016, esto de acuerdo con la Federación Mundial de Hemofilia.⁸ El patrón de sangrado más frecuente es el subcutáneo en más del 80% de los casos.⁹ En la mayoría de los casos (51.9%) la causa es idiopática, en el resto se asocia con malignidad en el 11.8% y con enfermedades autoinmunitarias en el 11.6%.¹⁰ A pesar de que la mortalidad por sangrado es poco común, su morbilidad es alta y contribuye de manera indirecta a la muerte del paciente.

El diagnóstico es bioquímico y se caracteriza por un TTPa prolongado que no se corrige con la administración de plasma y tiempo de protrombina normal. El diagnóstico de hemofilia adquirida A debe considerarse especialmente en pacientes de edad avanzada, mujeres embarazadas y posparto con sangrado anormal y las características mencionadas. El diagnóstico se confirma evidenciando un inhibidor del FVIII cuantificado mediante el ensayo de Bethesda, ensayo Nijmegen Bethesda o por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) con anti-FVIII.¹¹ La medición del inhibidor no tiene correlación con la gravedad del sangrado, se considera alto cuando es mayor de 0.5 BU/mL y bajo cuando es menor de 0.5 BU/mL.

Respecto al tratamiento, se basa en tres pilares principales: control y prevención del sangrado, erradicación del inhibidor y tratamiento contra la enfermedad o causa de base. El control del sangrado se realiza predominantemente con agentes hemostáticos, como opciones está el FVIII recombinante porcino (terapia de reemplazo) o concentrado de complejo protrombínico (FEIBA), FVII recombinante activado (Novoseven) o los dos; ambos son una terapia puente apropiada.¹² Respecto al ácido tranexámico existe poca evidencia, sin embargo, los agentes antifibrinolíticos pueden administrarse como tratamiento adjunto al de primera línea. El ácido tranexámico en combinación con agentes de puenteo normaliza la estabilidad del coágulo y aumenta la eficacia del tratamiento.¹³ La administración de soluciones antifibrinolíticas está recomendada vía tópica para control del sangrado de las mucosas o de la piel. La administración de DDAVP debe estar reservada en casos de sangrado menor o para la profilaxis en procedimientos menores o invasivos con títulos < 5 BU/mL y concentraciones de FVIII > 5%.¹⁴ El uso de plasmaferesis no está bien definido; sin embargo, puede considerarse en pacientes con hemorragia activa con títulos de inhibidores altos que no responden al tratamiento con la terapia puente.¹⁵ La respuesta a la terapia hemostática se define clínicamente.

Se recomienda la erradicación del inhibidor con inmunosupresores en todos los pacientes. Existe remisión en el 60 al 80% de los pacientes, con mediana de 31 días en el 83% de los pacientes para remisión parcial definida como FVIII > 50 UI/dL sin sangrado activo.¹⁶ Entre las opciones de tratamiento contra la hemofilia adquirida A están los corticosteroides, la asociación de corticosteroides con ciclofosfamida y corticosteroides asociados con rituximab. La remisión completa se define como una actividad del FVIII restaurada > 50 UI/dL y la ausencia de inhibidor contra el FVIII.

Las recaídas se reportan entre el 10 y 20% de los pacientes.¹⁷ No existe evidencia para recomendar un tratamiento específico en pacientes con recaídas. Un título alto de anticuerpos contra el FVIII, hemorragia grave y monoterapia con esteroides se asocian de forma independiente con tasas de remisión más bajas.¹⁸ Deben vigilarse los efectos adversos del tratamiento inmunosupresor, como infecciones, hiperglucemia, alteraciones gastrointestinales, musculares y psiquiátricas. El seguimiento multidisciplinario debe ser de por vida y debe vigilarse la respuesta mediante la persistencia de inhibidores y actividad del FVIII.

CONCLUSIONES

La hemofilia adquirida A es una enfermedad poco frecuente, con incidencia de 1.5 casos/millón de habitantes al año. Debe tenerse alta sospecha de esta enfermedad en un paciente adulto con un cuadro súbito de hemorragia y sin antecedente de coagulopatías. El rápido reconocimiento y el tratamiento temprano agresivo son obligatorios porque el retraso en el diagnóstico o los tratamientos inadecuados se asocian con alta tasa de mortalidad. El manejo de estos pacientes requiere una estrecha colaboración entre diversas especialidades médicas. El seguimiento de estos pacientes es de por vida.

REFERENCIAS

1. Charlebois J, Rivard G, St-Louis J. Management of acquired hemophilia A: Review of current evidence. *Transfus Apher Sci* 2018; 57 (6): 717-720. doi. 10.1016/j.transci.2018.10.011.
2. Shetty S, Ghosh K. Challenges and open issues in the management of acquired hemophilia A (AHA). *Blood Cells Mols Dis* 2015; 54 (3): 275-280. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2014.11.012>.
3. 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: 517-523. doi. 10.1097/MBC.0b013e32832ca388.
4. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, et al. Outcome of acquired haemophilia in France: the pros-

- pective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hemophilie Acquisée) registry. *Haemophilia* 2013; 19: 564-570. doi. 10.1111/hae.12138.
5. Kruse-Jarres R, Kempton C, Baudo F, Collins P, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017; 92 (7): 695-705. doi. 10.1002/ajh.24777.
 6. Wootla B, Dasgupta S, Dimitrov JD. Factor VIII hydrolysis mediated by anti-factor VIII autoantibodies in acquired hemophilia. *J Immunol* 2008; 180: 7714-7720. doi. 10.4049/jimmunol.180.11.7714.
 7. Franchini M, Mannucci P. Acquired haemophilia A: A 2013 update. *Thromb Haemost* 2013; 110 (12): 1114-1120. doi. 10.1160/TH13-05-0363.
 8. Federación Mundial de Hemofilia. Informe del Sondeo Mundial Anual 2017; 2018: 39-40.
 9. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007; 109:1870-1877. doi. 10.1182/blood-2006-06-029850.
 10. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 622- 631. doi. 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.
 11. Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Gottl U, Eichler H, et al. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 940-947. doi. 10.1111/jth.13304.
 12. Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Lévesque H, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *Blood* 2012; 120: 39-46. doi. 10.1182/blood-2012-02-408930.
 13. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, Bjornsen S, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20: 369-375. doi. 10.1111/hae.12318.
 14. Franchini M, Lippi G. The use of desmopressin in acquired haemophilia A: a systematic review. *Blood Transfus* 2011; 9: 377-382. doi. 10.2450/2011.0113-10.
 15. Khillan R, Latif R, Sidhu G, Gloster E, et al. Role of plasmapheresis in management of acquired factor VIII inhibitor. *Blood* 2010; 116 (21): 4656-4656. <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.4656.4656>.
 16. W Collins P, Chalmers E, Hart D, Jennings I, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013; 162 (September [6]): 758-73. doi. 10.1111/bjh.12463.
 17. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, 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: 1091-1097. doi. 10.1182/blood-2014-07-587089.
 18. Schep SJ, Wobke EM, van Dijk W, Beckers E, Meijer K, et al. Schutgens. 2020. Treatment of acquired haemophilia A (AHA): A balancing act. Results from a 27-year Dutch Cohort Study. *Am J Hematol* 2020: doi. 10.1002/ajh.26009.