

Hemofilia adquirida tipo A. Reporte de caso.

Viesca-Contreras Virginia, Amatón-Tabares René, Duque-Rodríguez Jorge.

Autor para correspondencia

Dra. Virginia Viesca Contreras. Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua, México. Calle Paseo Triunfo de la República 2401, Colonia Margaritas, Cd. Juárez, Chihuahua. CP: 32300; Tel. (656)1730700 Ext. 54540 (Unidad de Terapia Intensiva). Celular: (656) 3018018; correo: vviesca@hotmail.com.

Palabras clave: autoanticuerpos, factor VIII, hemofilia adquirida, hemorragias, tipo A.

Keywords: acquired hemophilia, autoantibodies, bleeding, factor VIII, type A.



Hemofilia adquirida tipo A: Reporte de caso

Viesca-Contreras Virginia^a, Amatón-Tabares René^b, Duque-Rodríguez Jorge^c

Resumen

La Hemofilia Adquirida es una rara coagulopatía hemorrágica inmune, secundaria a la aparición de autoanticuerpos circulantes en plasma, llamados inhibidores, dando lugar a cuadros hemorrágicos en personas previamente sanas. Se trata de un cuadro complejo, pocas veces sospechado cuyas manifestaciones iniciales no son claras y pueden no ser detectadas precozmente. Los síntomas en general se relacionan con sangrado espontáneo en la piel, músculos, tejidos blandos y mucosas. El tipo más frecuente es la secundaria a inhibidores del factor VIII de la coagulación. Es una enfermedad con una tasa alta de mortalidad sin tratamiento adecuado. La base del diagnóstico es la detección de bajas concentraciones de FVIII y presencia en el plasma de un inhibidor cuya acción depende del tiempo. Presentamos el caso de una mujer de 22 años que debutó con síndrome compartimental en la mano izquierda por sangrado subcutáneo severo, ameritando fasciotomías que originaron hemorragia persistente y choque hipovolémico grave.

Palabras clave: autoanticuerpos, factor VIII, hemofilia adquirida, hemorragias, tipo A.

Acquired hemophilia type A. Case report

Abstract

Acquired Hemophilia is a rare immune hemorrhagic coagulopathy, secondary to the appearance of circulating autoantibodies in plasma, called inhibitors, leading to hemorrhagic manifestations in previously healthy individuals. It is a complex, rarely suspected pathology whose initial manifestations are unclear and may not be detected early. Symptoms in general are related to spontaneous bleeding in the skin, muscles, soft tissues and mucous membranes. The most common type is secondary to coagulation factor VIII inhibitors. It is a disease with a high mortality rate without adequate treatment. The basis of the diagnosis is the detection of low concentrations of FVIII and the presence in plasma of an inhibitor whose action depends on the time. We report the case of a 22-year-old female patient who had a compartment syndrome on the left hand due to severe subcutaneous bleeding, requiring fasciotomies that caused persistent hemorrhage and severe hypovolemic shock.

Key Words: acquired hemophilia, autoantibodies, bleeding, factor VIII, type A

a. Unidad de Terapia Intensiva. Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua, México

b. Servicio de Hematología, Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua, México

c. Servicios de Salud de Chihuahua, México

Autor para correspondencia

Dra. Virginia Viesca Contreras. Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua, México. Calle Paseo Triunfo de la República 2401, Colonia Margaritas, Cd. Juárez, Chihuahua. CP: 32300; Tel. (656)1730700 Ext. 54540 (Unidad de Terapia Intensiva). Celular: (656) 3018018; correo: vviesca@hotmail.com

Introducción

Existen formas adquiridas de hemofilia que se presentan en personas sanas, sin antecedentes de coagulopatía. La hemofilia adquirida (HA) es un trastorno infrecuente de la hemostasia en el que se producen autoanticuerpos que inactivan el FVIII (inhibidores).¹ El FVIII es el más comúnmente afectado por anticuerpos adquiridos específicos, la mayoría son anticuerpos policlonales IgG, particularmente subtipo IgG4 que neutralizan la acción pro coagulante del factor; aunque se han descrito también anticuerpos IgM e IgA. La síntesis de inmunoglobulinas depende de la activación de células CD4 T específicas para el FVIII que estimulan a las células B para la síntesis del inhibidor. Los inhibidores de la HA son de tipo II con una cinética compleja que no permite una inhibición completa de la actividad del FVIII.^{1,2} A pesar de su baja incidencia de 1-1.5 casos por millón de habitantes-año puede presentarse como una hemorragia súbita y grave. Un 90% de los pacientes portadores de HA tendrá sangrado grave con riesgo para la vida. Tiene mayor prevalencia en pacientes masculinos de 65 a 85 años de edad. Puede presentarse también en mujeres jóvenes durante el embarazo y postparto (7%-21%) de entre 20 y 30 años de edad o asociada a otras situaciones en el 50 % de los casos: enfermedades autoinmunes, tumores sólidos, enfermedades dermatológicas y medicamentos. En el 50% restante no se encuentra causa subyacente.^{2,3} Algunos investigadores han sugerido que los autoanticuerpos se desarrollan como consecuencia de una interacción compleja de factores genéticos y ambientales poco conocidos, que provocan un desorden en la regulación autoinmune.⁴ La enfermedad tiene una alta mortalidad asociada al sangrado y a la toxicidad del tratamiento. La tasa de mortalidad por sangrado se encuentra entre el 20% y 30%, pero puede ser hasta mayor de 40% si el paciente no recibe ningún tratamiento. El costo estimado por sangrado resuelto por paciente es de aproximadamente 30,000 dólares.^{3,4,5}

El FVIII, también llamado factor antihemofílico A, es una glucoproteína contenida en el plasma sanguíneo que actúa como un cofactor en la vía intrínseca de la coagulación. Puede ser sintetizado en múltiples tipos de células, siendo secretado primariamente por las células endoteliales del hígado como un heterodímero.⁵ Por lo tanto la deficiencia de FVIII causa disfunción de la vía intrínseca reduciendo la generación de trombina y produciendo serios sangrados. La concentración del FVIII en la circulación es de aproximadamente 0.1 ug/ml. Factores como estrógenos, embarazo, adrenalina, pueden aumentar la concentración del mismo.^{6,7} El valor normal de actividad del FVIII suele expresarse en forma de porcentaje y es de 50% a 200 % del valor control o referencia del laboratorio. Para valorar a un paciente portador de una coagulopatía es importante realizar una detallada historia clínica, determinar las características clínicas del sangrado e indagar acerca de posibles factores desencadenantes. Deben solicitarse análisis que incluyan el recuento plaquetario, tiempo de sangrado, tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT).⁷ Un TPT prolongado sugiere déficit en los factores VIII, IX, XI o XII (vía intrínseca de la coagulación). Si ambos están prolongados debe



Figura 1. Áreas de equimosis en el pliegue de la extremidad superior derecha.

sospecharse déficit en los factores X, V, II o I (vía común de la coagulación).⁸ El TPT puede alargarse erróneamente en presencia de heparina en la muestra sanguínea, extracción lenta o difícil, error al mezclar la sangre con citrato, poliglobulia, hiperlipidemia, muestra hemolizada o icterica entre otros aspectos. Un TPT que no se corrige al mezclarlo con plasma normal (prueba del inhibidor) sugiere la presencia de un inhibidor frente a un factor de la coagulación que actúa sobre el plasma problema como el normal.^{7,8,9} El resultado de lo anterior es una presentación clínica que incluye desde hemorragias espontáneas mínimas a graves. El sangrado de tejidos blandos en forma de equimosis o hematomas es muy común en la HA (80%); puede ser mucocutáneo, gastrointestinal, urogenital, pulmonar e intracraneal. Frecuentemente los episodios hemorrágicos correlacionan con intervenciones quirúrgicas en donde no existe respuesta al tratamiento habitual.¹⁰ Describimos el caso de una mujer de 22 años de edad que se presentó con síndrome compartimental en la mano izquierda precisando intervención quirúrgica urgente con el propósito de evitar la pérdida de la extremidad.

Presentación de caso

Se trata de una mujer de 22 años de edad, sin antecedentes familiares de diátesis hemorrágicas. Antecedente personal de fractura en el codo izquierdo tratada con fijación quirúrgica. Gesta 2, Partos 2. El último parto 14 meses antes de su ingreso. No presentó complicaciones durante el embarazo ni el puerperio. Cuatro meses posteriores a su segundo parto inició con un cuadro clínico caracterizado por aparición súbita y espontánea de equimosis y hematomas en múltiples áreas corporales, con predominio en las extremidades superiores e inferiores. (Fig. 1) Ocho meses después acudió a la sala de Urgencias por tener tres días de evolución con importante aumento de volumen en la mano izquierda, comprometiendo la región dorsal y palmar, acompañado de

Cuadro 1.

AC. IgG Anticardiolipina	4.20	GLP
AC. IgM anti-cardiolipina	2.00	MPL
AC. IgG Anti-fosfolípidos	3.02	GPL
AC. IgM Anti-fosfolípidos	3.18	MPL
PERFIL VON WILLEBRAND:		
- T. tromboplastina parcial	+ 57 seg.	
- Actividad del Factor VIII	- 1.0 %	
- Ag. de Factor de Von Willebrand	93 %	
- Ristocetin Co-factor	113 %	
- Factor VW unido a colágeno	94 %	
(diluciones) problema/testigo (correcciones)problema		
TTPa	92.2/30 seg.	58.7 seg.
Factor VIII	0.312 UI/dL (%)	
Fibrinógeno	201 mg/dL	
Inhibidor (método de Nijmegen)	32 Unidades Bethesda	

Cuadro 1. Muestra los resultados de laboratorio que concluyen el diagnóstico de HA tipo A en una paciente previamente sana.

dolor intenso en escala numérica 10/10, con imposibilidad para la movilización de la extremidad. A la exploración física la mano se presentó con tumefacción y tensión, parestesias y zonas de hipoestesia y anestesia. Los pulsos distales estuvieron presentes. La presión arterial de ingreso fue de 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 101 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 20 por minuto, temperatura axilar de 36.0 C. Leucocitos 6,670/mm³, hemoglobina 11.0 g/dL, hematocrito 33.7%, plaquetas 301,000/mm³, sodio sérico 141 mEq/L, potasio sérico 3.8 mEq/L, glucosa sérica 91 mg/dL, creatinina 0.8 mg/dL, tiempo de protrombina 11.5 segundos, tiempo parcial de tromboplastina: *no detectable*. Perfil viral para hepatitis C y B no reactivos, VDRL negativo, VIH no reactivo. Se estableció diagnóstico de síndrome compartimental en la mano izquierda y se decidió por el servicio de cirugía plástica reconstructiva la realización de fasciotomías para liberar la presión. La intervención concluyó sin complicaciones,



Figura 2. Hemorragia activa en herida de fasciotomía localizada por debajo de la eminencia tenar izquierda.



Figura 3. Heridas de fasciotomías en región palmar con tejido de granulación. Sin sangrado activo

reportándose sangrado mínimo con hallazgo quirúrgico de hematoma dorsal y palmar. A las 24 horas del post-operatorio se presentó abundante sangrado en capa de las incisiones realizadas sometiendo a la paciente a revisión quirúrgica; cauterizando y efectuando sutura hemostática más vendaje compresivo. Se transfundieron concentrados de eritrocitos por depleción de hemoglobina a 4.3 g/dL y hematocrito de 13.2%; es admitida en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por choque hipovolémico grado III que se revirtió con cristaloides, vasopresores y hemoderivados múltiples. El servicio de hematología inició abordaje terapéutico con esteroides, administración de crioprecipitados y plasma fresco congelado bajo la sospecha clínica de coagulopatía. Los estudios de laboratorio demostraron déficit grave en la actividad del FVIII y la presencia de inhibidores contra dicho factor. (Cuadro 1), el TPT continuó prolongado. Durante su estancia en UCI la paciente fue tratada con esteroides en dosis altas, Factor VIIa recombinante (Novoseven), crioprecipitados, concentrados de FVIII endovenosas. La evolución de la paciente durante 49 días en UCI fue tórpida con frecuentes episodios de hemorragia en las heridas de la región palmar, las dorsales presentaron granulación y cierre espontáneo. (Fig. 2 y 3). Se utilizaron diferentes recursos para inhibir los sangrados: aplicación de vasoconstrictores locales, compresión directa y prolongada, puntos hemostáticos, cauterización de heridas. Se aplicaron agentes hemostáticos locales (Tissucol y Floseal) consiguiendo detener la hemorragia en dos de las heridas palmares. (Fig.4). Una tercera herida localizada por debajo de la eminencia tenar no dejó de sangrar y fue necesario realizar 12 puntos hemostáticos logrando aminorar en forma importante la pérdida hemática. Aproximadamente a las dos semanas de estancia en UCI apareció dolor intenso a nivel inguinal izquierdo, con edema en la cadera y grave limitación para los movimientos de la extremidad, se supuso hemorragia del músculo psoas izquierdo, que no fue posible corroborar con



Figura 4. Aplicación de agentes hemostáticos locales en heridas de la región palmar.

estudios de gabinete por riesgo de re-sangrado al movilizar a la paciente. Se mantuvo en reposo absoluto y analgesia continua con resultados favorables. Dentro del enfoque terapéutico comenzó la administración de anticuerpos monoclonales (rituximab) en dosis de 375 mg/m² semanalmente por 4 ocasiones. Se administró dosis única de ciclofosfamida de 1,000 mg anexo a la primera dosis de rituximab. La paciente ha continuado con administración de crioprecipitados y FVIII logrando estabilidad hemodinámica. Ha sido referida a otra institución para su transferencia a un tercer nivel médico y continuación de estudios en la búsqueda de la causa subyacente, así como otras alternativas terapéuticas.

Discusión

La HA muy a menudo es diagnosticada cuando aparece un sangrado severo en una persona sin antecedentes de trastornos hemorrágicos con TPT prolongado que resulta un hallazgo en exámenes rutinarios. Un tercio de los pacientes no requieren ningún tratamiento hemostático.¹¹ La sospecha de la enfermedad se confirma con la detección de: 1) TPT prolongado que no corrige con plasma normal, 2) disminución en la actividad del FVIII, y 3) anticuerpos antifactor VIII en Unidades Bethesda (UB).¹² El tratamiento se dirige a tres puntos fundamentales: 1) detener la hemorragia, 2) aumentar la concentración de FVIII y 3) reducción de las concentraciones del inhibidor.^{13,14} La prioridad es evitar que se ponga en riesgo la vida por hemorragias graves ya que restaurar la normalidad de la coagulación en estos casos no es sencillo. El peligro de sangrado está latente hasta negativizar los niveles del inhibidor.^{15,16} Los inhibidores que aparecen en relación con el embarazo, son más frecuentes en los primeros cuatro meses post-parto y hasta un año después, aunque también hay casos anteparto y pueden presentar remisión espontánea.¹⁷ El

manejo de los pacientes debe considerar minimizar procedimientos invasivos y debe tratarse la enfermedad subyacente si es que se ha identificado. El control de la hemostasia es determinado por el sitio y la severidad del sangrado. En el caso de sangrados mínimos, algunos sólo requerirán de observación y monitoreo de laboratorio, otros necesitarán de desmopresina (DDAVP) que aumenta transitoriamente los niveles de FVIII o concentrados de FVIII endovenoso. Generalmente estas medidas serán suficientes en personas con títulos bajos del inhibidor de menos de 3-5 UB.^{18,19} En hemorragias graves o mayores (72% de los casos) suelen ser pacientes con títulos de más de 5 UB de inhibidores y de menos de 10% de actividad del FVIII las medidas antes mencionadas no son efectivas y ameritan intervención agresiva con los llamados agentes de punteo o con efecto bypass (productos que sortean el efecto del inhibidor).²⁰ El factor VII activado recombinante (rFVIIa) y el concentrado de factores protrombóticos activados (CFPa) son de primera línea. Ante el fracaso de uno se puede considerar el uso del otro. Ambos agentes hemostáticos pueden asociarse con eventos tromboticos. El objetivo final es erradicar el inhibidor y se consigue cuando el título del anticuerpo es menor de 0.6 UB con actividad del FVIII mayor al 50%. La mejor combinación sugerida de inmunosupresores es prednisona asociada a ciclofosfamida. No debe olvidarse la toxicidad asociada a este tipo de medicamentos. En los casos de embarazo no debe utilizarse ciclofosfamida, la alternativa es azatriopina. Otras opciones son: inmunoglobulinas, ciclosporina, vincristina y micofenolato.^{19,20} El rituximab (empleado en otras enfermedades) ha sido probado con éxito en estos casos. Es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 del linfocito B responsable de la formación del anticuerpo contra el FVIII. Se ha utilizado en especial en pacientes con enfermedad asociada. Se dispone también de plasmáferesis e inmunoabsorción como métodos temporales y rápidos para remover los autoanticuerpos especialmente en los casos de hemorragias graves asociadas a títulos altos de inhibidores.^{20,21} Desafortunadamente existen complicaciones asociadas al tratamiento inmunosupresor: infección, sepsis, neutropenia, diabetes y trastornos psiquiátricos. Por otro lado; las cirugías pueden inducir anticuerpos del FVIII, tal vez relacionadas con el trauma y daño tisular, la desregulación inmune que acompaña a la cirugía o a una reacción a los anestésicos u otros fármacos. Si el paciente con HA es identificado pre-operatoriamente, el procedimiento debe ser aplazado, excepto cuando la vida se ve comprometida. Si no puede ser pospuesta, debe iniciarse tratamiento profiláctico con FVIII activado, CFPa o rFVIIa.²²

Conclusión

La hemorragia suele ser la causa primaria de la mortalidad precoz debido al retraso en el diagnóstico y por lo tanto en el tratamiento. Es esencial saber que existe esta enfermedad tan infrecuente para poder evitar sus consecuencias. En el manejo tienen una enorme responsabilidad el hematólogo y el médico intensivista porque generalmente se presenta como una hemorragia incontrolable en quienes no tienen historia de coagulopatía. Deben evitarse procedimientos invasivos por

más simples que sean. El tratamiento quirúrgico solo debe considerarse cuando clínicamente un paciente no mejora o pone en riesgo la viabilidad de una extremidad. Es fundamental pensar en la enfermedad en quienes tienen un TPT prolongado con el resto de parámetros de la coagulación normales, efectuar una historia clínica detallada y profunda e iniciar los estudios pertinentes para concluir el diagnóstico y comenzar el régimen terapéutico. Debemos señalar que algunos casos pueden presentar recaídas y no existen recomendaciones sobre esquemas de tratamiento concreto. La elección dependerá de la situación del paciente en ese momento y posibles causas asociadas. El costo de los tratamientos es muy alto y no en todos los centros hospitalarios se dispone de ellos. Cada alternativa debe ser manejada exclusivamente por expertos en hematología.

Referencias bibliográficas

- Conte LG, Figueroa MG, Aravena RP, Gonzáles GN, Araos DH, Cuneo VM. Hemofilia adquirida tratada con anti-CD20, un anticuerpo anti linfocito B. *Rev Med Chile* 2011;139:357-361.
- Sossa C, Jiménez S, Peña A, Salazar L, Castellanos W, Gelves J. Hemofilia A adquirida: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* 2012;1:73-80.
- Ceresetto JM, Duboscq C, Fondevila C, Tezanos PM. Hemofilia adquirida (Inhibidor adquirido del Factor VIII). *Medicina* 2015;75:231-238.
- Almagro VD. Hemofilia A adquirida. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2010;26:174-185.
- Actor MA, Holley KC, Csencsits-Smith K. Role of B Cells in Breaking and Maintaining Tolerance to Clotting Factor VIII in Congenital and Acquired Hemophilia A. *Antibodies* 2014;3:192-204.
- Sakurai Y, Takeda T. Acquired Hemophilia A: A Frequently Overlooked Autoimmune Hemorrhagic Disorder. *Journal of Immunology Research* 2014;320674:1-10.
- Arias S, Fonsalia V, Casavieja G, Ruiz DE, Chapper C, Magariños A. Inhibidor adquirida del factor VIII en paciente no hemofílico. Caso clínico-actualización. *Rev Med Urug* 2006;22:305-310.
- Arellano RE. Interpretación práctica de la prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial activada. *Ed Cont Lab Clin* 2012;15:1-10.
- Ehrenschrwender M, Koessler J, Brunner K, Steigerwald U. Un anciano de 77 años con un prolongado tiempo parcial de tromboplastina activada. *Clinical Chemistry* 2012;58:1402-1407.
- Sborov DW, Rodgers GM. Acquired Hemophilia A: A Current Review of Autoantibody Disease. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2012;10:19-27.
- Zdziarska J, Musial J. Acquired hemophilia A: an underdiagnosed, severe bleeding disorder. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2014;124:200-206.
- Benardete HD, Sánchez CA, Meraz AD, Nellen HH, Halabe ChJ. Hemofilia adquirida. Una causa rara de hemorragia obstétrica. *Med Int Méx* 2015;31:174:180.
- Castillo CA, Serrano DC, López DE, Gómez GM, González DG. Diagnóstico y tratamiento de hemofilia A adquirida durante el postparto. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:688-696.
- Vardhan R, Sachin TS, Kotwal J, Asthana B, Vardhan S, Singh J. Acquired postpartum hemophilia: Clinico-pathological correlation through autopsy of a case and review of the literature. *J Cases Obstet Gynecol* 2015;2:69-74.
- Del Valle RC, Fernández ML, Cano CA, Solano CJ, Pascual T, Zapico GA. Hemofilia A adquirida postparto: guía de diagnóstico y tratamiento a raíz de un caso clínico. *Prog Obstet Ginecol* 2014;57:135-139.
- Felah HH, Arif AM. Acquired haemophilia A: a case report and literature review. *Brunei Int Med J* 2015;11:106-109.
- Meschengieser SS. Enfoque diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand y hemofilia adquirida en nuestro país. *HEMATOLOGÍA* 2015;19:25-31.
- Ma AD, Carrizosa D. Acquired Factor VIII Inhibitors: Pathophysiology and Treatment. Hematology ASH Education Program Book 2006;1:432-437. treatment options. *Journal of Blood Medicine* 2015;6:143-150.
- Elezovic I. Acquired Haemophilia Syndrome: Pathophysiology and Therapy. *Srp Arh Celok Lek* 2010;138:64-68.
- Fernández de Palencia EM, Arocas CV, Garrido C, de la Rubia NA. Acquired haemophilia A in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with pegylated interferón plus rivabirin: role of rituximab. *Farm Hosp* 2013;37:494-498.
- Olsen DM, Gustafson M, Leon RL. Deficiencia adquirida del factor VIII. Un ejemplo cuando la cirugía puede ser perjudicial y no para salvar vidas. *Revista Argentina de Cirugía Cardiovascular* 2012;10:31-39.