

Hemofilia A adquirida

Dr. José Ernesto Novoa Gregorio

Director del Servicio de Hematología Clínica. Hospital Policial-DNSP

Montevideo, Uruguay

La hemofilia A adquirida (HAA) es una rara enfermedad hemorrágica autoinmune, causada por un anticuerpo contra el factor VIII. Se presenta en forma súbita con una clínica de coagulopatía grave, en individuos de ambos sexos, sin historia familiar de sangrado. Su incidencia es de 1,2 por millón de habitantes, por año.

Sin embargo, en la población por encima de 85 años, se eleva a 16 por millón por año.

Su edad de presentación promedio es de 65 años.

En 35 años de experiencia clínica, podemos afirmar que se trata de una compleja situación que pone en riesgo la vida del paciente (mortalidad, 9 a 22%). Las medidas hemostáticas comunes, son incapaces de cohibir el sangrado y requieren un equipo de salud entrenado para un manejo terapéutico adecuado. Sin embargo, en algunas ocasiones, la inmunosupresión a la que debe someterse el paciente, favorece complicaciones infecciosas que pueden tener una evolución fatal.

En contraste con la hemofilia congénita, la cual se caracteriza por hemartrosis, el sangrado en estos pacientes con HAA afecta comúnmente las partes blandas.

Bases genéticas

El factor VIII es sintetizado como una proteína precursora de 330 Kda y una estructura de dominios A1-a1-A2-a2-B-a3-A3-C1-C2.

Luego del procesamiento proteolítico, el factor VIII se asocia con el factor von Willebrand (VWF) en heterodímeros. El factor VIII funciona como cofactor del factor IX en el complejo tenasa.

Los inhibidores del FVIII son primariamente inmunoglobulinas oligoclonales o policlonales G (IgG1 o IgG4). Estos anticuerpos no fijan el complemento y no precipitan proteínas cuando se unen al FVIII en forma tiempo y temperatura dependientes.

La mayor parte de los inhibidores del FVIII se unen a los dominios A2, A3 o C2. Los anticuerpos contra el dominio C2 bloquean el sitio de unión a fosfolípidos y VWF, mientras los anticuerpos anti A2 y A3 interfieren con la unión del FVIII con los factores X y IXa.

Los autoanticuerpos en la HAA tienden a mostrar una rápida fase inicial de inactivación seguida de una fase lenta de equilibrio, con un patrón no lineal de inactivación o cinética de tipo II, en la cual alguna actividad de factor VIII puede ser medida.

Enfermedades subyacentes

Alrededor del 50 a 60% de casos de HAA ocurren espontáneamente, particularmente en individuos añosos. Sin embargo un elevado número de ellos son etiquetados como idiosincráticos. Las condiciones más comúnmente asociadas con su aparición son enfermedades autoinmunes (17%), neoplasias (15%), embarazo (7-21%), hipersensibilidad a fármacos e infecciones.

Enfermedades autoinmunes tales como el lupus sistémico eritematoso, el síndrome de Sjögren y la poliartritis reumatoidea, han sido asociados con HAA.

Otros estados comórbidos reportados son las enfermedades malignas, incluyendo líquidos y tumores sólidos. La HAA es comúnmente asociada con tumores sólidos más que

con enfermedades linfoproliferativas. Fármacos incluyendo la penicilina, el interferón o el clopidogrel han sido reportados asociados con HAA.

El período postparto es una de las más frecuentes situaciones en las cuales HAA puede ocurrir por lo cual debe ser considerado precozmente en la evaluación de un sangrado postparto inusual. Los inhibidores pueden desarrollarse durante la gestación o el trabajo de parto, llevando a hemorragia puerperal que puede llegar a requerir la histerectomía.

Se han reportado recurrencias en subsecuentes embarazos.

Manifestaciones clínicas

La hemofilia adquirida se caracteriza por la falta de pasado médico o historia familiar de tendencia hemorrágica. No hay diferencia entre ambos sexos, con excepción en el grupo de jóvenes por su asociación con el embarazo.

La mayoría de pacientes con HAA se presenta con sangrado mucocutáneo tipo hematomas cutáneos, epistaxis, equímosis (figura 1) , menorragia, sangrado urológico y gastrointestinal.

Las hemartrosis, típicamente observadas en la hemofilia A, no están presentes en la HAA. Otras manifestaciones incluyen: sangrado excesivo post trauma o cirugía y ocasionalmente hemorragia cerebral.

Figura 1
Paciente de sexo masculino, raza blanca, de 74 a. de edad. Se presenta con extenso sangrado cutáneo mucoso, En el estudio de la enf. de fondo se diagnostica leucemia linfode crónica B. Diabetes mellitus. Luego del tratam. inmunosupresor con azatioprina durante 3 meses



se normaliza actividad biológica de factor VIII, desapareciendo de circulación el inhibidor de FVIII. Fallece 1 mes después, por pericarditis purulenta y sepsis.

Diagnóstico

Frecuente retardo en el diagnóstico de la HAA puede ocurrir, como consecuencia de la rareza de esta afección y la ausencia de historia familiar de sangrado. Un rápido screening para el diagnóstico deberá implementarse, para lograr un pronto inicio del tratamiento. La combinación de tiempo de tromboplastina parcial (APTT) prolongado en forma aislada con recuento plaquetario normal , tiempo de protrombina normal y tiempo de trombina normal en un paciente con sangrado agudo, debería despertar la sospecha de un inhibidor de factor de la coagulación.

Imposibilidad para corregir el APTT luego de mezcla con plasma normal 1:1, luego de incubación 2 horas a 37°C, se encuentra a favor de un inhibidor más que de una deficiencia de factor. Una prolongación del APTT de 10 – 15 segundos mayor que el control es fuertemente sugestiva de la presencia de inhibidores.

Más aún, la característica de la naturaleza tiempo dependiente de los anticuerpos contra el factor VIII confirman su presencia. La actividad biológica del factor VIII debe ser testada y el título del anticuerpo cuantificado empleando el ensayo Bethesda (Kasper C). La actividad residual del factor VIII luego de la incubación con plasma normal con diluciones seriadas de plasma del paciente por 2 horas a 37°C es medida para cuantificar el título del inhibidor. Una unidad Bethesda (UB) por mL, es la concentración de inhibidor necesaria para inactivar 50% de la actividad del factor en un mL de plasma normal. La modificación de Nijmegen adiciona buffer para minimizar las variaciones de pH.

Tratamiento

Se ha puesto en evidencia la heterogeneidad de los casos de HAA desde el punto de vista etiológico y clínico. Meta análisis de pacientes con HAA en evaluaciones prospectivas y retrospectivas han identificado tres factores de riesgo independientes asociados con una disminución en la sobrevida. Estos factores fueron: edad, condición clínica relacionada (ej.: cáncer, post parto, otros) y obtención de remisión completa.

El rango de mortalidad relacionada con el sangrado es elevado 15%-20%, lo cual pone de relieve la importancia del diagnóstico precoz y tratamiento urgente. Los objetivos del tratamiento son controlar el sangrado y eventualmente erradicar el anticuerpo.

Un encare conservador con estrecha observación y seguimiento durante 4-6 semanas puede ser apropiado en niños, embarazo y en HAA asociada a fármacos, así como con un título bajo de inhibidor que se presenta con sangrado menor. El manejo del sangrado agudo debe ser iniciado prontamente y en una estrategia escalonada. Una vez que el paciente se ha estabilizado, debería iniciarse terapia inmunosupresora para erradicar el inhibidor. La selección del tratamiento depende de la edad del paciente, la enfermedad subyacente, el sitio de sangrado y los niveles del inhibidor.

Una hemostasis normal puede ser lograda por medio de dos mecanismos: uso de factores hemostáticos o concentrados de factor VIII. Los agentes hemostáticos incluyen FVII Recombinante, Concentrado de complejo protrombínico activado (aPCC), 1-deamino-8-argininasopresina (DDAVP) y agentes antifibrinolíticos. Estudios clínicos han examinado la eficacia de las diferentes opciones y han demostrado la eficacia del FVII Recombinante (rVII) y factor inhibidor bypass de la actividad del factor VIII (FEIBA).

Corrección de los niveles de factor VIII

La corrección del FVIII podría lograrse con el empleo de plasma humano, FVIII recombinante o DDAVP. El concentrado de factor VIII recombinante es el tratamiento de elección para pacientes con persistencia de bajos títulos de inhibidor (<5UB/mL), presentan dose con sangrado menor, aunque la respuesta es impredecible.

El objetivo del tratamiento en pacientes con sangrado menor es obtener niveles plasmáticos de factor VIII de 30% a 50%. Puede ser ventajoso en algunos casos utilizar concentrados que también contengan factor von Willebrand (FVW).

Para pacientes de reciente diagnóstico, con sangrado moderado o severo, un bolo inicial de 100-200 UI FVIII/kg de peso corporal debería utilizarse. Los niveles del factor VIII deberían medirse al menos una vez al día para monitorizar la respuesta biológica. Sin embargo, la respuesta clínica es la mejor guía en HAA.

Agentes hemostáticos

La infusión de DDAVP podría proveer un rápido aunque transitorio ascenso en los niveles de FVIII en pacientes con muy bajos títulos de inhibidor y sangrado menor.

Sin embargo, el tratamiento con DDAVP solamente, es insuficiente para mantener la hemostasis en la mayoría de los pacientes.

Taquifilaxia limita el empleo del DDAVP en días consecutivos, así como sus efectos antidiuréticos y vasomotores hacen que deba utilizarse con cautela en niños y pacientes añosos.

En pacientes con alto título de inhibidor del FVIII (>10UB/mL) o aquellos con hemorragias graves, la infusión de FVIII es frecuentemente ineficaz. Estos pacientes son generalmente tratados con terapia de by pass para el inhibidor.

Aquellos pacientes que fallan en la respuesta a la terapia de by pass, deberían ser tratados con plasmaféresis, medicación inmunosupresora o inmunoadsorción. La plasmaféresis aislada o en adición a la inmunoadsorción de los anticuerpos anti FVIII utilizando proteína A del estafilococo, pueden ser útiles para pacientes con muy altos títulos de inhibidor, sangrado severo o en preparación para la cirugía y han fallado a la terapia de by pass. Reposición con concentrados de FVIII es necesaria inmediatamente luego de la plasmaféresis para lograr la hemostasis.

Terapia de by pass del inhibidor de FVIII

Sortear la actividad del inhibidor de FVIII puede lograrse empleando concentrado de complejo protrombínico activado o FVII recombinante activado.

FEIBA (factor eight by passing agent) es un concentrado de factores de la coagulación activados, inactivado viralmente

Estudios retrospectivos han demostrado que la hemostasis puede lograrse con FEIBA en 76% de casos, empleando una dosis de 75 U/kg cada 12 horas. Se controla por la respuesta clínica. No debe superarse la dosis de 200 U/kg por día, por el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Por este mismo motivo, no se recomienda la utilización de FEIBA con ácido tranexámico.

FVIIa Recombinante se une al factor tisular (TF) liberado en el sitio del tejido dañado, provocando la generación de trombina y evitando la necesidad de FVIII.

El rFVIIa se administra a la dosis de 60-120 mg/kg. Se reportan respuestas de 74%. Se han reportado eventos tromboembólicos por el uso de rFVIIa.

Terapia para erradicar el inhibidor de FVIII

Aunque puede ocurrir la remisión espontánea en forma ocasional, la mayor parte de las guías recomiendan la erradicación del autoanticuerpo una vez que el diagnóstico ha sido realizado, dado que las complicaciones hemorrágicas pueden ser fatales.

Las opciones terapéuticas incluyen: inmunosupresión, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis.

La terapia inmunosupresora está indicada para situaciones idiopáticas, enfermedades autoinmunes o relacionadas con cáncer. La mayor parte de los centros ha adoptado el uso de corticosteroides, drogas citotóxicas o una combinación de ambas (Green & Lechner).

La prednisona, sola o en combinación con ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina o 2-clorodeoxiadenosina, se recomienda como tratamiento de primera línea.

Prednisona a la dosis de 1 mg/kg por día por un mínimo de seis semanas, seguido de un descenso rápido de la dosis, es capaz de eradicar el inhibidor en 30% de los casos. El tiempo medio estimado de remisión es de 39 días para los esteroides aislados, sin embargo la recaída no es infrecuente (20%) cuando la inmunosupresión es suspendida o reducida, requiriendo la administración de un segundo ciclo.

Si los corticosteroides no son eficaces, luego de un período de 2 a 3 semanas, se plantea el empleo de un régimen inmunosupresor de alternativa, del tipo de la ciclofosfamida, el rituximab o ambos. La adición de ciclofosfamida a una dosis de 1,5-2 mg/kg por día, durante un máximo de 3-4 meses puede aumentar la respuesta a 60-80%. La ciclofosfamida, debe ser evitada en mujeres o en hombres en la edad genital activa por sus efectos teratogénicos y carcinogénicos. Debe monitorizarse la anemia, leucopenia y trombocitopenia. El tiempo medio estimado de remisión es de 49 días para la terapia combinada.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que actúa sobre los antígenos CD20 en los linfocitos B. Induce primariamente apoptosis en clonas pre-B y tiene un modo de acción inmunosupresor. El empleo de rituximab fuera de acetábulo, ha sido estudiado en HAA, en una dosis de 375 mg/m² IV por 4 semanas consecutivas, mostrando resultados promisorios, en particular pacientes de bajos títulos de inhibidor.

El empleo de rituximab sólo o en combinación con otras modalidades de inmunosupresión es considerado terapia de segunda línea, si ha fallado la primera.

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) neutralizaría al anticuerpo anti FVIII por medio de anticuerpos anti-idiotípicos, supresión de la producción del inhibidor y desplazamiento temporal de los inhibidores. Una dosis total de 2 g/kg por 2 a 5 días logra una remisión parcial o completa en 30% de los pacientes, especialmente los de bajo título.

Pueden requerirse múltiples cursos para lograr una respuesta sostenida en el tiempo.

Procedimientos de inmunotolerancia con los protocolos de Bonn o Malmo no se usan corrientemente en HAA.

Pronóstico de la HAA.

Los pacientes con HAA tienen un elevado rango de mortalidad, con un rango entre 9% y 22%. Aquellos en los cuales el inhibidor no logra ser eliminado, tienen una elevada mortalidad. Factores predictivos de una respuesta favorable son bajo título de inhibidor y corto intervalo entre aparición del mismo e inicio de la terapia. Bajos títulos de inhibidor, especialmente en las etapas iniciales, desaparecerán más rápidamente. Menor edad del paciente se asocia con una mejor sobrevida y mejor erradicación del inhibidor. Sin embargo, la edad avanzada se asocia con peor evolución y elevada mortalidad.

El mejor pronóstico se evidencia en inhibidores desarrollados en el puerperio, con evoluciones favorables entre el 49% al 97% de las pacientes.

La erradicación del inhibidor asociado con cáncer no siempre es posible, aunque el tratamiento de la neoplasia puede acelerar su desaparición. El rango de recaída es de alrededor de 20% y el tiempo medio de reaparición es alrededor de 7 meses luego de la suspensión de la terapia.

La edad avanzada, el cáncer y la imposibilidad de lograr una remisión completa, son factores independientes que condicionan una elevada mortalidad.

En suma, la HAA es una afección hemorrágica poco frecuente, que pone en riesgo la vida del paciente, requiere un diagnóstico rápido y un tratamiento oportuno en un centro adiestrado en el manejo de la misma. En ocasiones se logra la erradicación del inhibidor pero, la severa inmunosupresión a la que están sometidos estos individuos, puede llevar a la muerte por complicaciones infecciosas de tipo sistémico.

Lecturas recomendadas

- 1 - Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, Shima M, St-Louis J, Lévesque H. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired haemophilia A. *BMC Res Notes*. 2010;3:161
- 2 - Novoa JE, Steffano B & De Bellis R. Acquired Hemophilia A. 30 years experience. European Hematology Association Meeting, Viena June 5-8, 2007.
- 3 - Novoa JE, Diaz L, Curbelo J et al. Factor VIII inhibitors in non-hemophiliac patients. Congreso Internacional del grupo CLAHT. Viña del Mar, Nov. 2005.
- 4 - Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost*. 1981;45(3):200–203.
- 5- Franchini M. Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol*. 2006 ;81(10):768–773.
- 6 - Gheisari R, Bomke B, Hoffmann T, Scharf RE. Clinical features and outcome of acquired haemophilia A. Interim analysis of the Dusseldorf study. *Hamostaseologie*. 2010;30(3):156–161.
- 7 - Hay CR, Colvin BT, Ludlam CA, Hill FG, Preston FE. Recommendations for the treatment of factor VIII inhibitors: from the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation Inhibitor Working Party. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7(2):134–138.
- 8 - Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired haemophilia A. *Haematologica*. 2009;94(4):566–575
- 9 - Giles AR, Verbruggen B, Rivard GE, Teitel J, Walker I. A detailed comparison of the performance of the standard versus the Nijmegen modification of the Bethesda assay in detecting factor VIII:C inhibitors in the haemophilia A population of Canada. Association of Haemophilia Centre Directors of Canada. Factor VIII/IX Subcommittee of Scientific and Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 1998;79(4):872–875.
- 10- Muhm M, Grois N, Kier P, et al. 1-Deamino-8-D-arginine vasopressin in the treatment of non-haemophilic patients with acquired factor VIII inhibitor. *Haemostasis*. 1990;20(1):15–20.
- 11- Lusher JM, Shapiro SS, Palascak JE, Rao AV, Levine PH, Blatt PM. Efficacy of prothrombin-complex concentrates in haemophiliacs with antibodies to factor VIII: a multicenter therapeutic trial. *N Engl J Med*. 1980;303(8):421–425.
- 12- Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost*. 1997;78(6):1463–1467.
- 13- Kain S, Copeland TS, Leahy MF. Treatment of refractory autoimmune (acquired) haemophilia with anti-CD20 (rituximab) *Br J Haematol*. 2002;119(2):578
- 14- Stachnik JM. Rituximab in the treatment of acquired haemophilia. *Ann Transfus Med*. 2006;16(3):209–212.
- 15- Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood*. 1995;86(2):797–804.
- 16- Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired haemophilia. *Haematologica*. 2000;85(10):64–68.
- 17- Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, et al. Treatment of acquired haemophilia by the Bonn-Malmo Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood*. 2005;105(6):2287–2293.