

## Hemofilia adquirida

Josep Ordi Ros<sup>a</sup> y Carmen Altisent Roca<sup>b</sup>



Artículo 50.446

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Hematología. Unidad de Hemofilia. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La producción de inmunoglobulinas (Ig) circulantes, que interfieren y neutralizan la función procoagulante de una proteína específica de la coagulación sanguínea, puede precipitar o provocar complicaciones hemorrágicas fatales. Por lo común estos anticoagulantes circulantes aparecen en personas con coagulopatías congénitas que, tras recibir múltiples transfusiones de hemoderivados que contienen su proteína deficiente de la coagulación sanguínea, han desarrollado inmunoglobulinas oligoclonales contra ésta. Así, entre el 25 y el 45% de los pacientes con hemofilia A o B desarrollan anticuerpos contra la actividad procoagulante del factor VIII tras el estímulo antigenico que representa el tratamiento de las hemorragias con hemoderivados que contienen el factor VIII coagulante. No obstante, personas sin previas coagulopatías congénitas también pueden desarrollar anticuerpos policlonales contra el factor VIII coagulante y, más raramente, contra el factor IX. Esta enfermedad se denomina hemofilia adquirida<sup>1</sup>.

La hemofilia adquirida es poco frecuente, con una incidencia de un caso por millón de habitantes y año<sup>2</sup>. La importancia de esta enfermedad radica en las manifestaciones hemorrágicas graves y en una alta tasa de mortalidad. Su etiología, diagnóstico y tratamiento son complicados, y cada caso significa una alarma clínica.

Se desconoce por qué una persona sin previos trastornos clínicos ni de laboratorio de la coagulación sanguínea desarrolla anticuerpos contra el factor VIII coagulante. Los estudios epidemiológicos demuestran que es un proceso más frecuente en la edad media de la vida, sin diferencias de sexo. El 50% de los casos son idiopáticos y el resto se asocia a una serie de procesos<sup>1,2</sup>. Entre éstos destaca las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus o el síndrome de Sjögren<sup>3</sup>, hemopatías malignas<sup>4</sup>, tumores sólidos<sup>5,6</sup>, enfermedades dermatológicas como el pénfigo vulgar, dermatitis exfoliativa o la psoriasis<sup>7</sup>, ciertos fármacos<sup>1-3,7,8</sup> y, finalmente, los que aparecen en la fase posparto del embarazo<sup>9</sup>. No obstante, en la mayoría de los casos no se sabe si se trata de una asociación casual. La relación con enfermedades como el lupus y la artritis reumatoide parece lógica, ya que son procesos caracterizados por la producción de otros autoanticuerpos<sup>3</sup>. Lo mismo podría decirse de las disrasias de células plasmáticas, ya que algunas gammapatías monoclonales se comportan como verdaderos autoanticuerpos. La inducción de anticuerpos tras ciertos tratamientos farmacológicos con fenitoína, interferón alfa, metildopa o sulfamidas tampoco es ninguna rareza. La asociación de fenómenos

autoinmunes como anemia hemolítica o trombopenia y neoplasia sólida está bien descrita y el antifactor VIII sería un fenómeno similar<sup>8</sup>. Finalmente, la aparición del antifactor VIII en el puerperio de una gestación normal representa el 10% de los casos de antifactor VIII en las series publicadas. Es un misterio por qué sucede este fenómeno. Se ha planteado que la sangre de la madre puede entrar en contacto con el factor VIII fetal y así provocar una inmunización de la madre por la incompatibilidad entre los haplotipos maternos y fetales.

Otra posible etiología del antifactor VIII se fundamenta en el concepto de los anticuerpos naturales. Así los casos de antifactor VIII se detectarían en tres situaciones clínicas: los relacionados con los enfermos hemofílicos politransfundidos; los espontáneos o adquiridos que constituyen la hemofilia adquirida, y los anticuerpos antifactor VIII naturales que se encuentran en la fracción plasmática de las IgG de personas sanas. Éstos se encuentran a concentraciones plasmáticas bajas, su expresión estaría regulada por los antiidiotipos y no alteran la concentración ni la actividad del factor VIII. La hipótesis es que una alteración en la regulación inmuno-lógica de estos antifactores VIII naturales, como un fenómeno autoinmune, podría inducir que fueran patógenos o sintomáticos<sup>10</sup>.

Los antifactores VIII suelen ser inmunoglobulinas no precipitantes en el laboratorio. El isótipo IgG subtipo IgG-1 y IgG-4, es el más frecuente<sup>11</sup>, si bien en la asociación con gammapatías monoclonales podrá ser de tipo IgA o IgM en función de la paraproteína implicada en el mieloma u otros procesos linfoproliferativos.

La mayoría de los antifactores VIII reaccionan contra los epítopes situados en los dominios A2 o C2 de la molécula del factor VIII inhibiendo la actividad coagulante de éste, que será dependiente del tiempo y la temperatura. Los anticuerpos anti-C2 interfieren con la molécula del factor VIII bloqueando su unión a los fosfolípidos, mientras que los anti-A2 inhiben la función del factor VIII activado e impedirán la formación del complejo factor IXa- factor VIII- factor X. El 62% de los antifactores VIII van dirigidos contra el dominio C2, y el 33%, contra el A2. En cambio, los antifactores VIII que aparecen en la hemofilia van dirigidos contra el dominio C2 y A2 en un 85%. Ocionalmente un inhibidor frente al factor VIII va dirigido contra el dominio A3. Hay una suma de actividad entre los fosfolípidos y el factor Von Willebrand en el dominio C2 del factor VIII. Los inhibidores de éste pueden prevenir la unión del factor VIII al factor Von Willebrand, lo que resulta en un incremento del catabolismo del factor VIII y en un incremento de la susceptibilidad a la proteólisis por la proteína C, factor IXa y factor Xa de la coagulación sanguínea<sup>12,13</sup>. La formación de inmunocomplejos de antifactor VIII y factor VIII puede incrementar su aclaramiento de la circulación sanguínea. Esto podría explicar por qué la hemofilia adquirida es más hemorrágica que la congénita.

Correspondencia: Dr. J. Ordi-Ros.

Servicio de Medicina Interna.

Unidad de Investigación en Enfermedades Autoinmunes.

Hospitals Vall d'Hebron. P.º Vall d'Hebron, 119-129.

08035 Barcelona. España.

Correo electrónico: ordiros@hg.vhebron.es

Recibido el 19-9-2002; aceptado para su publicación el 26-9-2002.

La clínica de la hemofilia adquirida suele ser una hemorragia grave y brusca en una persona sin historia hemorrágica previa. La hemorragia espontánea o desproporcionada y excesiva en relación con el trauma recibido es lo más habitual. El 87% de las personas con hemofilia adquirida se presenta con una hemorragia y el resto puede ser un hallazgo casual en un estudio de la coagulación de un enfermo asintomático que presenta un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) prolongado. En general las manifestaciones hemorrágicas son de tejidos blandos y mucosas como epis-taxis, hematuria macroscópica, melena o menstruaciones exageradas. En cambio, los hemartros son infrecuentes, a diferencia de lo que ocurre en el hemofílico que ha desarrollado anticuerpos contra el factor VII que presenta más hemorragia articular. La mortalidad se calcula entre el 7,9 y el 22%. Esta alta tasa de mortalidad en la hemofilia adquirida es en parte consecuencia de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que se suele realizar en el intento de corregir la hemorragia. También influyen en la mortalidad el retraso en el diagnóstico y la falta de empleo de los productos hemostáticos más adecuados<sup>1-3,7,14</sup>.

El diagnóstico de los antifactores VIII es algo sencillo con un mínimo de infraestructura y experiencia. Estos inhibidores prolongan el TTPA pero no el tiempo de protrombina, que es normal. La mezcla de plasma normal y plasma problema a proporción 1:1 no corrige la prolongación del TTPA, lo que debe hacer sospechar la presencia de un inhibidor más que un déficit factorial. A partir de esta premisa se puede hacer una dosificación factorial que pondrá de manifiesto un déficit del factor contra el cual va dirigido el inhibidor. No obstante, los inhibidores muy potentes pueden provocar *in vitro* falsos descensos de otros factores. Por ejemplo, los inhibidores del factor VIII con alta titulación provocan falsos descensos de la actividad de los factores XII, XI y IX de la coagulación sanguínea. Esto se evita realizando la dosificación factorial con sustratos cromogénicos u otros recursos del laboratorio, como la dosificación factorial en mezclas plasma problema con tampones fisiológicos, comprobando cómo la concentración de los otros factores se normaliza pero se mantiene bajo el factor VIII contra el que va dirigido el inhibidor. Otra prueba consistirá en comprobar cómo la dosificación factorial es dependiente del tiempo y la temperatura, de tal forma que la mezcla plasma problema con plasma control a proporción 1:1 durante 2 h demostrará que el TTPA se prolonga con el tiempo, ya que permite la máxima interacción entre el inhibidor y el factor VIII. La potencia de los antifactores VIII se calcula en unidades Bethesda. Una unidad Bethesda (UB) es la cantidad de inhibidor capaz de inactivar el 50% del factor VIII en una mezcla de plasma problema y plasma control durante 2 h de incubación a 37 °C. Se consideran inhibidores de baja o alta respuesta según tengan menos de 5 UB o más de 10 UB, respectivamente<sup>15,16</sup>. La cuantificación en UB es buena para los antifactores VIII de los pacientes hemofílicos, pero no existe buena correlación entre éstas y la potencia de los inhibidores en la hemofilia adquirida.

El tratamiento de los casos de antifactor VIII no es fácil y deberían ser controlados por unidades con experiencia. Dos son los objetivos del tratamiento: corregir la hemorragia aguda y hacer desaparecer el inhibidor. El tratamiento de la hemorragia aguda será similar al empleado en la hemofilia A con inhibidor, pero el tratamiento erradicador del anticuerpo es diferente. Este enfoque terapéutico es complementario, ya que la desaparición del inhibidor no es inmediata y, por tanto, debe realizarse profilaxis y tratamiento de la clínica hemorrágica hasta que lo otro suceda<sup>15,16</sup>. A estos enfermos se les debe educar para que eviten situaciones que inducen

riesgo hemorrágico, como golpes, inyecciones intramusculares, procedimientos diagnósticos o quirúrgicos y la administración de fármacos que inhiben la coagulación sanguínea como la aspirina, los antiinflamatorios y los anticoagulantes orales. El accidente hemorrágico agudo espontáneo o provocado precisará de sustancias o hemoderivados procoagulantes capaces de aumentar los valores del factor VIII (desmopresina, factor VIII porcino y concentrados de factor VIII humano) o utilizar otra alternativa, consistente en la generación de trombina (concentrados del complejo protrombínico activados, factor VIII recombinante activado), sin preocuparse de las concentraciones del factor VIII. El uso de desmopresina o factor VIII humano puede ser útil para casos con concentraciones bajas de inhibidor y accidentes hemorrágicos leves. La posibilidad de que el uso de factor VIII humano aumente los valores del inhibidor debe ser siempre contemplada. La infusión continua de factor VIII porcino tiene menor reactividad cruzada con el inhibidor y ha resultado ser mucho más eficaz<sup>18</sup>. La trombopenia, la anafilaxia e inducción de hipercoagulación son los posibles efectos adversos más importantes.

Los complejos protrombínicos activados se han usado mucho en la hemofilia congénita con inhibidor, pero poco en la hemofilia adquirida<sup>18</sup>. El factor VIIIa recombinante se ha utilizado en los últimos años y está demostrando tener un rápida eficacia en el control de la hemorragia<sup>19</sup>. Al igual que los complejos protrombínicos, puede inducir hipercoagulación, pero no otros efectos secundarios.

La otra vertiente de la hemofilia adquirida es la inmunodepresión para disminuir o hacer desaparecer el inhibidor. Los casos posparto parece que desaparecen espontáneamente transcurridos varios meses, al igual que los relacionados con fármacos, al retirarlos y los secundarios a neoplasia si ésta se cura. No obstante, si son muy sintomáticos, la inmunodepresión puede acortar el tiempo de persistencia del inhibidor. En los otros casos la inmunodepresión siempre está indicada. No existe unanimidad sobre cuál es la pauta más adecuada. Los corticoides, la azatioprina y la ciclofosfamida han sido los fármacos más usados pero con respuesta muy variada<sup>20</sup>. Más recientemente se han obtenido buenos resultados con la ciclosporina oral<sup>21</sup>.

El empleo de factor VIIIa recombinante en infusión continua más pulsos de metilprednisolona en la fase aguda de la hemorragia, para luego continuar con ciclosporina oral, podría ser una buena pauta a seguir según nuestras tres últimas experiencias.

Los pulsos de metilprednisolona (1 g/día/3 días), la infusión intravenosa de inmunoglobulina humana, la plasmaféresis o la inmunoabsorción son las formas más rápidas de realizar inmunodepresión sobre el inhibidor, aunque siempre deberá seguirse con una terapéutica inmunodepresora continuada a largo plazo.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giles JGG, Jacquemin MG, Saint-Remy JMR. Factor VIII inhibitors Thromb Haemost 1997;78:641-6.
2. Green EL, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. Thromb Haemost 1981;45:200-3.
3. Puthi RK, Nichols WL. Autoimmune factor VIII inhibitors. Curr Opin Hematol 1999;6:314-22.
4. Sallah S, Nguyen NP, Abdallag JM, Hanrahan LR. Acquired hemophilia in patients with hematological malignancies. Arch Pathol Lab Med 2000;124:730-4.
5. Hauser I, Lechner K. Solid tumors and factors VIII antibodies. Thromb Haemostas 1999;82:1005-7.
6. Torner Y, Shereer Y, Shoefeld Y. Autoantibodies, autoimmunity and cancer. Oncol Rep 1998;5:753-61.
7. Bossi P, Cabane J, Ninet J, Dhote R, Hanslik T, Chosidow O, et al. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. Am J Med 1998;105:400-8.

8. Stricker RB, Barlogie B, Kiprov DD. Acquired factor VIII inhibitor associated with chronic interferon therapy  $\alpha$ . *J Rheumatol* 1994;21:350-2.
9. Michiels JJ. Acquired hemophilia A in women postpartum. Clinical, diagnosis and treatment. *Thromb Haemost* 2000;6:82-6.
10. Lacroix-Desmazes S, Moreau A, Pashov A, Sooryanarayana, Stahl D, Saint-Remy JM, et al. Natural antibody to factor VIII. *Sem Thromb Hemostasis* 2000;26:157-65.
11. Fulcher CA, Mahoney S, Zimmerman TS. Factor VIII inhibitor IgG subclass and factor VIII polypeptide specificity determined by immunoblotting. *Blood* 1987;69:1475-80.
12. Green D, Blanc J, Foiles N. Spontaneous inhibitors to factor VIII: kinetics of inactivity of human and porcine factor VIII. *J Lab Clin Med* 1999;133: 260-4.
13. Scandella D. Epitope specificity and inactivation mechanisms of factor VIII inhibitor antibodies. *Vox Sanguinis* 1999;77(Suppl 1):17-20.
14. Söhngen D, Specker C, Bach D, Kuntz BME, Burk M, Aul C, et al. Acquired factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. *Ann Hematol* 1997; 74:89-93.
15. Morrison AE. Acquired haemophilia and its management. *Br J Haematol* 1995;89:231-6.
16. Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:287-303.
17. Kessler CM, Ludlam CA. The treatment of acquired factor VIII inhibitors: worldwide experience with porcine factor VIII concentrate. *Sem Haematol* 1993;30:22-7.
18. Sohngen D, Koster W, Kuntz BM, Glueck S, Schneider W. Three cases of acquired factor VIII: C inhibitors in non-hemophilic patients. *Klin Wochenschr* 1990;68:1071-5.
19. Hay CRM, Negrier C, Ludlam CA. Treatment of acute bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicenter study *Thromb Haemost* 1997;78:1463-7.
20. Brox AG, Iaryea H, Pelletier M. Successful treatment of acquired factor VIII inhibitors with cyclosporin. *Am J Hematol* 1998;57:87-8.
21. López-Fernández F, Ordi-Ros J. Tratamiento imunosupresor en la hemofilia adquirida. En: Marco P, editor. *Hemofilia adquirida*. Madrid: Norvo Nordisk Pharma, 2001; p. 49-57.