

Tratamiento con emicizumab en un paciente con hemofilia A moderada con inhibidores

Emicizumab treatment in a moderate hemophilia A patient with inhibitors

Ariel Raúl Aragón Abrantes^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4375-9514>

Dunia de la Caridad Castillo González² <https://orcid.org/0000-0002-4953-9440>

Liekna Elena Sosa Saez¹ <https://orcid.org/0000-0002-0069-4765>

Carmen Ulloa Olivera¹ <https://orcid.org/0000-0002-8562-6517>

Claudia Amelia Borroto Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-5770-6069>

¹Hospital Pediátrico Universitario "José Martí Pérez", Sancti Spíritus, Cuba.

²Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia (ariel.raul89@gmail.com)

RESUMEN

Introducción: La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria causada por la disminución o ausencia de los factores VIII o IX de la coagulación, algunos pacientes pueden presentar anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII por lo que el uso de emicizumab, anticuerpo monoclonal que realiza artificialmente la función de este factor, constituye una alternativa de tratamiento.

Objetivo: Describir la experiencia del uso de emicizumab en un paciente con hemofilia A moderada con inhibidores de alta respuesta.

Presentación de caso: Adolescente masculino de 13 años de edad con diagnóstico de hemofilia A moderada que desarrolló inhibidores de alta respuesta contra el factor VIII para lo cual recibió tratamiento con Novoseven (concentrado de factor VII activado) en los episodios de sangrado, el cual ha presentado crisis graves como un hematoma del músculo psoas-ilíaco y una hemartrosis en la rodilla derecha de larga duración y difícil

manejo que le provocó una artropatía hemofílica en dicha articulación. Desde el 2019 está en tratamiento con emicizumab con mejoría clínica notable.

Conclusiones: El uso de emicizumab en este paciente constituye una alternativa que ha mejorado su calidad de vida, al limitar la aparición de episodios de sangrado.

Palabras clave: hemofilia A; inhibidores; emicizumab.

ABSTRACT

Introduction: Hemophilia is a hereditary hemorrhagic disease caused by the decrease or absence of coagulation factors VIII or IX, some patients may present neutralizing antibodies against factor VIII, therefore the use of emicizumab, a monoclonal antibody that artificially performs the function of this factor constitutes an alternative treatment.

Objective: To describe the experience in the use of emicizumab in a moderate hemophilia A patient with high response inhibitors.

Case presentation: A 13-year-old male adolescent with a diagnosis of moderate hemophilia A who developed high-response inhibitors against factor VIII for which he received treatment with Novoseven in bleeding episodes, he has presented severe crises such as a hematoma of the psoas-iliac muscle and a long-term and difficult-to-manage hemarthrosis in the right knee, which caused a hemophilic arthropathy in that joint. Since 2019 he has been under treatment with Emicizumab with noticeable clinical improvement.

Conclusions: The use of Emicizumab in this patient constitutes an alternative that has improved his quality of life by limiting the occurrence of bleeding episodes.

Keywords: hemophilia A; inhibitors; emicizumab.

Recibido: 20/09/2023

Aceptado: 07/11/2023

Introducción

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica hereditaria ligada al cromosoma X, caracterizada por la disminución o ausencia de los factores VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B). Desde el punto de vista clínico presenta manifestaciones hemorrágicas desde etapas tempranas de la vida. ^(1, 2)

Algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes contra el factor VIII, ⁽³⁾ por lo que una de las alternativas desarrolladas para el tratamiento es el emicizumab, un anticuerpo monoclonal que imita la función de este factor. ⁽⁴⁾

Se presenta un caso clínico de un adolescente masculino con diagnóstico de hemofilia A moderada con inhibidores contra el factor VIII (alto respondedor) que requirió la utilización de varios tratamientos para su enfermedad y que en la actualidad utiliza emicizumab.

El objetivo de la presentación es escribir la experiencia del uso de emicizumab en un paciente con hemofilia A moderada con inhibidores de alta respuesta. Se informó a los tutores legales del niño y se solicitó el consentimiento para la presentación del caso, respetando los principios éticos.

Presentación del caso

Adolescente masculino de 13 años de edad con diagnóstico desde los 7 meses edad de hemofilia A moderada con 4 % de actividad funcional del factor VIII. Los primeros síntomas incluyeron hematomas frecuentes en varios sitios (secundarios a inyecciones, en sitios de apoyo y un gran hematoma en brazo derecho secundario a punción intravenosa) y una hemartrosis en tobillo derecho. Todos los episodios de sangrado fueron tratados hasta aproximadamente los 4 años de edad con crioprecipitado y plasma fresco congelado.

A partir de los 4 años de edad comenzó a tratarse con concentrado de FVIII (Octanate 500UI Octapharma). Al no obtenerse respuesta esperada, se cuantificaron inhibidores detectándose más 10 unidades Bethesda (alto respondedor). A partir de ese momento comenzó tratamiento a demanda con Novoseven (concentrado de FVII recombinante).

Las crisis más frecuentes que ha presentado son: hemartrosis del codo, hombro y rodilla izquierda y episodios de hematuria; mientras que las más graves fueron: hemartrosis de rodilla derecha de alrededor un año de evolución y hematoma del músculo psoas ilíaco, presentada alrededor de los 11 años de edad para lo cual llevó tratamiento con Novoseven.

A partir del año 2019, se comenzó tratamiento con Emicizumab (HEMLIBRA) con una dosis de ataque de 3 mg/kg semanal durante cuatro semanas y una dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kg semanal, con buena tolerancia y mejoría clínica del paciente.

Estudios radiológicos previos a la administración del emicizumab

Ultrasonido de rodilla izquierda: cartílago articular femoral de grosor normal con erosión subcondral, bursitis suprapatelar de 9 mm con gruesas proliferaciones, aumento del líquido hacia el compartimiento externo.

Ultrasonido de hombro izquierdo: tendón supraespinoso heterogéneo, afinado hacia la tuberosidad menor con microcalcificaciones, bursitis subacromodeltoide de 3 mm.

Ultrasonido de codo derecho: cartílago articular anterior reducido en toda su extensión, tendón extensor epicóndilo lateral y medial hiperecogénico con disminución en su grosor.

Rayos X de articulaciones diana:

Hombro izquierdo (osteoporosis del húmero y escápula, disminución del espacio articular húmero-escápula, afinamiento de la cortical del húmero a nivel distal distorsión de la arquitectura, rarefacción ósea).

Codos derecho e izquierdo: Disminución del espacio articular con aumento de la densidad a nivel del olécranon y osteoporosis.

Rodilla izquierda: disminución del espacio articular más acentuado en extremo lateral, osteoporosis, disminución de la cortical, rarefacción ósea a nivel de la epífisis distal del fémur y meso tibial.

Luego de las primeras 13 dosis del medicamento se repitieron los Rx de las articulaciones diana. Se mantenían los daños articulares crónicos descritos como

secuela de la enfermedad, pero sin evidenciarse nuevos sangramientos ni progresión de la artropatía.

Discusión

La hemofilia A tiene una incidencia aproximada de 1 cada 5 000 a 10 000 nacimientos de varones.^(1, 5) Su tratamiento ha evolucionado a lo largo de los años desde la aplicación de crioterapia y medidas de compresión locales, al uso de plasma fresco congelado, crioprecipitado y concentrados de la coagulación tanto de origen plasmáticos como recombinates.⁽⁶⁾

La complicación más frecuente (30 %) de estos tratamientos sustitutivos con concentrados de la coagulación es el desarrollo de inhibidores (aloanticuerpos de tipo IgG dirigidos contra epítopes del factor VIII).⁽³⁾

Los antecedentes familiares de inhibidores, la raza (más frecuentes en afroamericanos y latinos), las mutaciones en el factor (inversión del intrón 22, largas deleciones que afectan a más de un dominio y las mutaciones sin sentido), se han planteado como importantes factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores.⁽³⁾

Este paciente tiene inhibidores de alta respuesta (expresan una tasa de elevación del inhibidor mayor de 5 unidades Bethesda)⁽⁷⁾ a pesar de no presentar factores de riesgo importantes para el desarrollo de estos.

Durante años los pacientes con inhibidores recibieron tratamiento con agentes puentes como el concentrado de complejo protrombínico activado o el concentrado de factor VII activado (novoseven).⁽⁵⁾

Luego de diagnosticarse los inhibidores este paciente comenzó tratamiento a demanda de los episodios de sangrado con Novoseven.

En el año 2017, la FDA (*Food and Drug Administration*) aprueba el uso de Emicizumab, un anticuerpo monoclonal biespecífico que imita la función normal del FVIII en la coagulación en los pacientes hemofílicos A con inhibidores. Se administra por vía subcutánea con una aplicación semanal hasta cada 4 semanas y no se ve afectado por la presencia de inhibidores.⁽⁸⁾ Esto le confiere muchas ventajas con respecto a los

tratamientos convencionales que tienen que ser administrados con una mayor frecuencia, más volumen y por vía endovenosa.

En marzo del 2019 se administra el Emicizumab por primera vez en Cuba, en un paciente con hemofilia A grave con inhibidores de alta respuesta, con excelentes resultados, que demostró que es un medicamento costo efectivo.⁽⁹⁾

En junio de 2019, se comienza la administración del emicizumab en el paciente que se presenta, que es el primer paciente tratado con esta terapéutica en la provincia de Sancti Spíritus y de los primeros pacientes en recibir este tratamiento en Cuba.

Desde el comienzo del tratamiento hasta la actualidad el paciente no ha presentado más crisis por lo cual no ha requerido la administración de otros tratamientos, ni hospitalizaciones, tampoco ha presentado reacciones adversas graves, solo y enrojecimiento ligero del sitio de la inyección que se controlaron sin necesidad de medicación.

Similares resultados son reportados por Forteza Cáceres y colaboradores⁽¹⁰⁾ en un adolescente con hemofilia A moderada sin inhibidores tratado en Pinar del Río. Además de reportes internacionales como los publicados por Chiang H y colaboradores⁽¹¹⁾ en un niño con hemofilia grave e inhibidores en Ecuador, con mejor control de los sangrados y mejoría en la calidad de vida de este paciente. También en Uruguay, Maximiliano Berro y colaboradores,⁽⁴⁾ reportan buenos resultados en el uso de emicizumab en un paciente joven con hemofilia A grave e inhibidores de alto título.

En el año previo a la administración del emicizumab el paciente presentó, alrededor de 11 crisis, incluida una hematuria macroscópica de difícil manejo, hemartrosis en varias articulaciones (hombro, codo, rodillas) con necesidad de utilizar más de 80 bulbos de novoseven para su control, y otras más leves tratadas en el hogar con medidas locales y crioterapia, con una gran limitación de su vida social.

En la actualidad, se encuentra en rehabilitación de las articulaciones dañadas y ha logrado reincorporarse a la vida social con menos limitaciones. Por lo cual se puede concluir que el uso de Emicizumab en este paciente generó muchos beneficios, limitó la aparición de nuevos eventos hemorrágicos y por consiguiente mejoró su calidad de vida. Además de ofrecerle ventajas en cuanto a la vía de administración (subcutánea) y

la frecuencia de su uso, una vez a la semana con lo que se consigue además mayor adherencia del paciente a la profilaxis.

Referencias bibliográficas

1. Borchichi S, Campregher G, Cocca A, Costa A, Do Nascimneto P, Elhelou L, et al. Hemofilia. En: Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Ed. 2019. Argentina; 2019. p. 177-88.
2. Castillo DC. Hemofilia. En: Macías Abraham CM, Garrote Santana H, Forrellat Barrios M, Svarch E, Agramonte Llanes OM, Serrano Mirabal J, et al. Enfermedades hematológicas Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Ciencias Médicas; 2018. p. 233-41.
3. Mariani G, Konkle BA, Kessler CM. Inhibitors in hemophilia A and B. En: Hoffman R, Benz EJ, Silverstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. Hematology basic principles and practice. 6ta ed. Estados Unidos: ELSEVIER SAUNDER; 2013. p. 1961-70.
4. Berro M, Insagaray J, Rodríguez I. Primera experiencia de tratamiento con emicizumab en un paciente con hemofilia A severa e inhibidor de alto título en Uruguay. An Facultad Med (Univ Repúb Urug) 220;7(2):e2020v7n2e405. Disponible en: <https://doi:10.25184/anfamed2020v7n2a9>
5. Arbesú MG. Emicizumab: nuevo tratamiento para personas con hemofilia A con y sin inhibidor. HEMATOLOGÍA. 2019[citado 13/03/23];23(3):81-90. Disponible en: <http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/219>
6. García-Chávez J, Majluf-Cruz A. Hemofilia. Gaceta Médica de México. 2013; 149:308-21
7. Castillo DC. Hemofilia. En: Castillo DC. Hemofilia y Enfermedad de Von Willebrand. Guías de actuación. La Habana: Ciencias Médicas; 2018.
8. Glonnegger H, Andresen F, Kapp F, Malvestiti S, Buchsel M, Barbara Zieger. Emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to Emicizumab. BMC Pediatrics.2022;22:487. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03546-1>

9. Castillo-González D, Álvarez-Sardiñas I, Macías-Abraham C, Muñoz-Bedoya AG. Emicizumab in hemophilia A with inhibitors: clinical and economic impact of its use in a Cuban patient. AboutOpen.2022; 9:83-86. doi:
<https://doi.org/10.33393/ao.2022.2438>
10. Forteza-Cáceres M, Valdés-Sojo C, Baños-Hernández I. Emicizumab como tratamiento preventivo del sangrado en un paciente con hemofilia A severa. A propósito de un caso. Rev Ciencias Médicas. 2022[citado 13/03/23]; 26(6):e5536. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5536>
11. Chiang H, González MC, Rodríguez G, Ullauri V, Villa E. Emicizumab e inmunotolerancia en paciente con hemofilia A e inhibidores: reporte de caso en Ecuador. Rev Hematología. 2022; 26(2):81-5. Disponible en:
<https://doi.org/10.48057/hematologa.v26i2.439>