

## **Hemofilia A adquirida. A propósito de un caso**

### **Acquired hemophilia A. A case report**

**Olga Lidia Alonso-Mariño, Ana Lidia Alonso-Mariño**

Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau". Villa Clara, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

La hemofilia A adquirida es un trastorno hemorrágico poco frecuente caracterizado por la presencia de autoanticuerpos contra el factor VIII (FVIII) circulante. Se ha observado en un grupo heterogéneo de entidades que incluyen, entre otros, enfermedades malignas; de ellas el 32 % asociada a procesos urológicos, donde el cáncer de próstata tiene la mayor prevalencia. Se presenta un paciente que fue atendido en el servicio de Oncología del Hospital Universitario Celestino Hernández Robau con el diagnóstico de hemofilia A adquirida en la evolución de un adenocarcinoma prostático. Se realizó estudio de coagulación en el Instituto de Hematología e Inmunología donde se comprobó la presencia de inhibidor del factor VIII, lo que confirmó el diagnóstico. Se puso tratamiento inmunosupresor con prednisona 1 mg/kg de peso, con una evolución favorable.

**Palabras clave:** hemofilia adquirida; autoanticuerpos; factor VIII.

## ABSTRACT

Acquired hemophilia A is a rare bleeding disorder characterized by the presence of autoantibodies against circulating factor VIII (FVIII). It has been observed in a heterogeneous group of entities that include, among others, malignant diseases; 32 % associated with urological processes, where prostate cancer has the highest prevalence. We present a patient who was treated at the Oncology Service of the Celestino Hernández Robau University Hospital with the diagnosis of acquired hemophilia A in the course of a prostatic adenocarcinoma. A coagulation study was carried out at the Institute of Hematology and Immunology where the presence of factor VIII inhibitor was confirmed, confirming the diagnosis. Immunosuppressive treatment was given with prednisone 1 mg/kg of weight, with a favorable evolution.

**Keywords:** acquired hemophilia; autoantibodies; factor VIII.

---

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia A adquirida (HAA) es un trastorno hemorrágico poco frecuente (0,2-1 casos por millón por personas por año) caracterizado por la presencia de autoanticuerpos contra el factor VIII (FVIII) circulante. Se ha observado en un grupo heterogéneo de entidades nosológicas que incluyen, entre otros, enfermedades malignas; de ellas el 32 % asociada a procesos urológicos, donde el cáncer de próstata tiene mayor prevalencia.<sup>1,2</sup>

El diagnóstico es habitualmente difícil porque los pacientes no tienen una historia familiar ni personal de episodios de sangrado y la presentación clínica difiere de la presentación clásica de la hemofilia hereditaria, se basa en el hallazgo de manifestaciones hemorrágicas, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), disminución de la actividad del FVIII y presencia de inhibidores del FVIII.<sup>2,3</sup>

Es una entidad que tiene una alta tasa de mortalidad sin un tratamiento adecuado.<sup>1</sup> Este incluye el control de las manifestaciones hemorrágicas y la supresión de la producción del anticuerpo. El concentrado de factor VIIa recombinante y el concentrado de complejo protrombínico se consideran el tratamiento antihemorrágico de primera línea. La prednisona sola o asociada con la ciclofosfamida, constituye el tratamiento inmunosupresor de elección.<sup>1,4,5</sup> En pacientes refractarios puede administrarse como terapéutica de segunda línea, el rituximab (anti-CD20).<sup>6</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente de 66 años de edad, masculino y piel blanca, con antecedentes de hipertensión arterial y adenocarcinoma prostático en el año 2009, que llevó tratamiento con radioterapia y supresión hormonal con Zoladex y Casodex. En septiembre del 2016, ingresó por enterorragia, con requerimientos transfusionales. Se realizó estudio que incluyó rectosigmoidoscopia y colonoscopia, las que resultaron negativas. Se interconsultó con Hematología por presencia de grandes hematomas en músculos, en extremidades superiores e inferiores (Fig.). Se realizaron estudios de la coagulación con los siguientes resultados: TPTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) prolongado que no corrigió con la adición de plasma normal, con cifras normales de fibrinógeno, además de PDF (productos de degradación del fibrinógeno) y DD (dímero D) negativos. Se realizó estudio de coagulación en el Instituto de Hematología e Inmunología, donde se constató un TPTa: C-34,2 s, P-86,8 s con corrección -84,1 s; se dosificó FVIII: 4,6 % (normal 50-150 %) y se realizó curva de inhibidores: 32 UB/mL (Bethesda), anticoagulante lúpico negativo. Se comprobó la presencia de inhibidor del FVIII, y se diagnosticó una HAA. Se puso tratamiento inmunosupresor con prednisona 1mg/kg de peso.



**Fig.** Hematomas en miembros inferiores en paciente con Hemofilia A adquirida.

## DISCUSIÓN

La HAA es una causa poco frecuente de diátesis hemorrágica. Se ha relacionado con determinados condicionantes clínicos (período posparto, enfermedades autoinmunes, colitis ulcerosa, fármacos, neoplasias), aunque hasta el 50 % de los casos no se ha demostrado enfermedad relevante concomitante. Tiene una distribución por edad típicamente bifásica, con un pequeño pico entre los 20 y 30 años de edad (debido a los inhibidores posparto) y un mayor pico en pacientes con edades entre 68 y 80 años.<sup>1,2,7,8</sup>

Esta entidad está asociada al cáncer entre el 7-15 %; la mayoría está relacionado con tumores sólidos como: cáncer de próstata, mama, pulmón, estómago, páncreas, colon, cabeza, cuello y riñón. Aunque la desaparición del inhibidor parece estar relacionada con la evolución

satisfactoria del tumor, su reaparición no se considera un marcador adecuado de la recurrencia del proceso maligno.<sup>1,2,8</sup>

Dentro de las enfermedades hematológicas malignas los autoanticuerpos contra el FVIII se han presentado en el linfoma no hodgkin, la leucemia linfocítica crónica, el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, la mielofibrosis y los síndromes mielodisplásicos.<sup>1,2</sup>

La forma más frecuente de presentación es sangrado cutáneo, muscular y equimosis extensas, los hematomas retroperitoneales, sangrados gastrointestinales y urológicos son menos frecuentes. A diferencia de la hemofilia congénita no suelen aparecer hemartrosis. El número y gravedad de las hemorragias no están relacionados ni con los niveles de FVIII residual ni con el título del inhibidor.<sup>1,3</sup> En el presente caso predominaron los sangrados musculares, con extensos hematomas fundamentalmente en extremidades inferiores y superiores.

En la HAA, los anticuerpos están dirigidos de manera invariable hacia el FVIII y raramente contra el factor IX. Por lo general, son anticuerpos de inmunoglobulinas G4 policlonales (rara vez inmunoglobulina M o inmunoglobulina A).<sup>1,9</sup>

Una sospecha diagnóstica de la HAA es esencial dado el elevado riesgo hemorrágico que conlleva. El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con la coagulación intravascular diseminada (prolongación del TPTa y tiempo de protombina, con trombopenia y fibrinógeno bajo). Asimismo, se deben descartar inhibidores inespecíficos del FVIII, como el anticoagulante lúpico.<sup>1,10</sup>

El tratamiento dependerá de la presentación clínica y de la enfermedad concomitante. De acuerdo con la recomendación internacional, la erradicación se consigue cuando el inhibidor es indetectable (< 0,6 UB) y los niveles plasmáticos de FVIII son superiores al 50 %. El riesgo de recaída oscila entre el 12 y el 18 %, y se produce habitualmente en los dos primeros años. Se sugieren controles con una periodicidad mensual durante los 6 primeros meses, cada 2-3 meses el siguiente semestre y cada 6 meses *a posteriori*.<sup>11</sup>

Este paciente con neoplasia prostática de 7 años evolución, sin tratamiento en el momento de su ingreso, presentó un cuadro clínico y analítico compatible con una HAA, que a pesar de tener un título alto de inhibidores, ha tenido respuesta clínica satisfactoria al tratamiento esteroideo.

El rápido diagnóstico de esta enfermedad es fundamental, cuanto antes se inicie la terapia para mejorar la hemostasia y erradicar los anticuerpos, mejor será el pronóstico y menor la mortalidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mingot-Castellano ME, Nuñez R, Rodríguez-Martorell FJ. Hemofilia adquirida: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. Med Clin (Barc).2017;148(7):314-22.

2. Favaloro EJ, Verbruggen B, Millar CH. Laboratory testing for factor inhibitors. *Haemophilia*.2014;20(suppl 4):94-8.
3. Kessler C M, Knobl P. Acquired haemophilia; an overvieww for clinclcal practice. *Eur J Haematol*.2015;95(suppl 81):36-44.
4. Tiede A, Amano K, Ma A, Arkhammar P, Fegoun S B, Rosholm A, et al. The use of recombinant activated factor VII in patients with acquired haemophilia. *Blood Rev*.2015;29(suppl 1):S19 -S25.
5. Zanon E, Milan M, Gamba G, Ambaglio C, Saggiorato G, Spiezia L et al. Activated prothombin complex concentrate (FEIBA) for treatment and prevencion of bleeding in patients with acquired haemophilia: A sequential study. *Thromb Res*.2015;136:1299 -302.
6. D' Arena G, Grandote E, di Minno MN, Misto P, di Minno G. The anti-CD20 monoclonal antibody rituximab to treat acquired haemophilia A. *Blood Transfus*. 2016;14(3):255-61.
7. Zanon E, Milan M. Acquired Hemophilia A: Diagnosis and Management of a Rare Condition associated with A Severe Bleeding Diathesis. *J Blood Disord Med*. 2016;1(2). doi <http://dx.doi.org/10.16966/2471-5026.107>
8. Sheth C, Gill A, Sekhon S. Life-threatening hemorrhage from acquired hemophilia A as a presenting manifestation of prostate cancer. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016 Sep 7;6(4):324-61. doi: 10.3402/jchimp.v6.32461.
9. Oh J, Lim Y, Jang MJ, Huh JY, Shima M, Oh D. Characterization of anti-factor VIII antibody in a patient with acquired hemophilia A. *Blood Res*. 2013;48(1):58-62.
10. Ceresetto JM, Duboscq C, Fondevila C, Tezano M. Hemofilia Adquirida (inhibidor adquirido del factor VIII. *Medicina (B Aires)*. 2015;75(4):231-8.
11. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesqueet H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica*. 2009;94:566-75.

Recibido: 31 de marzo de 2017.

Aprobado: 17 de eptiembre de 2017.

*Dra. Olga Lidia Alonso Mariño*. UNiversidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau". Villa Clara, Cuba.  
Correo electrónico: [omarino@infomed.sld.cu](mailto:omarino@infomed.sld.cu)