

Hemofilia A adquirida secundaria a un carcinoma urotelial: reporte de caso

Acquired haemophilia A, secondary to urothelial carcinoma: a case report

► María Fernanda Álvarez¹, Nicolás Coronel², Santiago Patiño³, Kenny Mauricio Gálvez⁴

¹ Residente de medicina interna, Universidad Pontificia Bolivariana.

² Internista, Universidad CES.

³ Internista, Hospital Pablo Tobón Uribe.

⁴ Hematólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe.

Resumen

La hemofilia adquirida es un trastorno de difícil diagnóstico, poco prevalente, con una edad de aparición bifásica. En el 40-50% de los casos suele existir una causa subyacente. Se presenta el caso de un paciente de 79 años con equimosis atraumáticas generalizadas y hematuria de dos meses de evolución. Se documentó TTPa prolongado con TP normal, factor VIII (0,3%) y IX (53,1%); título de inhibidores contra factor VIII de 48 U Bethesda. Inició manejo con complejo coagulante antiinhibidor asociado a ciclofosfamida y prednisolona. Se documentó carcinoma urotelial de bajo grado que se resecó, posterior a lo cual se logró control del sangrado, normalización de los niveles de factor VIII y desaparición del inhibidor.

Palabras clave: deficiencia factor VIII adquirida, hemofilia A adquirida, neoplasias urológicas, inhibidores de los factores de la coagulación, síndromes paraneoplásicos.

Abstract

Acquired hemophilia is a disorder difficult to diagnose, with scarce prevalence, biphasic age distribution and most common in females at early ages. In 40-50% of cases there is often an underlying cause. We present the case of a 79 years old patient with two months of widespread atraumatic bruising and hematuria. It was documented prolonged aPTT with normal PT, VIII factor 0.3% and IX factor 53.1%; title inhibitors against VIII factor of 48 U Bethesda. He received treatment with anti-inhibitor coagulant complex associated with cyclophosphamide and prednisone. Low-grade urothelial carcinoma that was resected, after which control bleeding was achieved, and normalization of factor VIII levels and inhibitor disappearance was documented.

Key words: factor VIII deficiency acquired, hemophilia A acquired, urologic neoplasms, blood coagulation factor inhibitors, paraneoplastic syndromes.

Introducción

La hemofilia adquirida es un trastorno raro que se caracteriza por sangrado espontáneo en un paciente sin historia previa familiar o personal de hemorragia, asociado a la presencia de autoanticuerpos circulantes que inhiben la actividad de un factor en particular, más frecuentemente contra el factor (F) VIII, de Von Willebrand (FVW) y menos usual contra los factores V, IX, XI o XIII¹. Tiene una distribución bifásica: entre los 20 a los 37 años (edad media: 33,9 años) es más común

en mujeres y entre los 40 a los 90 años (edad media: 73,9 años) la relación hombre:mujer no varía de forma significativa².

El tratamiento se ha extrapolado del manejo de la hemofilia A congénita con presencia de inhibidores y hay pocos estudios grandes que den recomendaciones contundentes, las cuales incluyen el uso de agentes puente como terapia de primera línea y la terapia inmunosupresora para la erradicación del inhibidor y la resolución del factor etiológico³.

Derechos de reproducción: © 2016 Coronel *et al.* Este es un artículo de acceso libre distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons BY-NC-ND, la cual otorga permiso público para compartir y usar los artículos bajo la condición de atribución al autor, no modificación de su contenido y no uso con fines comerciales. Este artículo debe citarse como Coronel N, Patiño S, Gálvez KM, Álvarez MF. Hemofilia A adquirida secundaria a un carcinoma urotelial: Reporte de caso. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. 2016;3(2):32-35.

Financiación: recursos propios.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés y la aprobación por el comité científico y de ética del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Agradecimientos: al Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín, Colombia).

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: María Fernanda Álvarez **Dirección:** Hospital Pablo Tobón Uribe Calle 78B No. 69 - 240 (Medellín, Colombia).

Correo electrónico: mariafda_12@hotmail.com

Presentación de caso

Paciente de 79 años, quien fue remitido a la institución para valoración por hematología, por sangrado grave posterior a una venopunción. Dos semanas antes había presentado hematuria con requerimiento transfusional y de crioprecipitado. Traía como paraclínicos un TTPa (tiempo de tromboplastina parcial activada) prolongado que no corregía, una medición de factor VIII en un 0,3%, factor IX 53,1%. Se repitieron mediciones de los factores de coagulación con resultado de factor VIII 0,1%, factor IX normal, inhibidor del factor VIII 48 unidades Bethesda (UB). Fue valorado por urología por la hematuria y se ordenó urotomografía, que mostró vejiga con engrosamiento focal en su pared superior, se propuso hacer cistoscopia, la cual se difirió por sangrado. El día posterior al ingreso se inició complejo coagulante antiinhibidor a dosis de 2.000 unidades, tres veces al día (50 UI/kg), pero por

persistencia de la caída de la hemoglobina se comenzó prednisolona oral 60 mg y ciclofosfamida oral 50 mg/día. Trece días después del ingreso se pudo realizar la cistoscopia, que mostró un carcinoma urotelial de bajo grado, sin compromiso linfovascular. Se dio de alta con ciclofosfamida y prednisolona, con lo cual evolucionó satisfactoriamente y no recayó en seis meses de seguimiento.

Discusión

La hemofilia adquirida es un desorden raro caracterizado por sangrado espontáneo, con autoanticuerpos que inhiben la actividad particular de algún factor, siendo los más comunes contra el FVIII y FVW¹.

No están totalmente claros los factores que predisponen al desarrollo de la enfermedad, siendo una mezcla de causas genéticas y ambientales⁴. La mayoría de la información viene de la recolección de casos y estudio

Tabla 1. Manejo terapéutico¹⁵⁻¹⁸

Medicamento	Dosis inicial	Comentarios
1. Control de sangrado: primera línea		
rFVIIa*	90 mcg/kg cada 2 horas hasta control del sangrado	Dosis más espaciadas pueden ser dadas para evitar recurrencias cuando haya control del sangrado. Pacientes que no responden en las primeras 24 horas, generalmente no lo hacen después. Puede ser usado en conjunto con ácido tranexámico en sangrado por mucosas.
aPPC**	50 a 100 UI/kg dos o tres veces al día, máx. 200 U/kg/día	Dosis adicionales pueden ser dadas si en el paciente persiste el sangrado.
Segunda línea		
FVIII humano	Dosis de carga = título del inhibidor (UB) x volumen plasmático (ml) (Usualmente = Bolo 20-50 IU/kg) Seguido de bolo 20-50 IU/kg tres veces al día	Menos efectivo que el rFVIIa o Feiba. Respuesta no predecible. Útil con títulos bajos de inhibidor o cuando falla la primera línea. Altas dosis junto con inmuoabsorción tienen mejor respuesta.
Desmopresina	0,3 mcg/kg IV o SC (máx. 24 mcg)	Limitaciones similares al FVIII. Experiencia anecdótica. Respuesta no predecible, taquifilaxia. Hiponatremia y convulsiones. Puede ser útil en sangrados menores y títulos bajos de anticuerpos.
Tercera línea		
Inmuoabsorción y plasmaféresis		
2. Erradicación del inhibidor		
Prednisolona	1 mg/kg/día por 4 a 6 semanas	Puede ser usada sola o en combinación con ciclofosfamida.
Ciclofosfamida	1,5-2 mg/kg/día, máximo por 5 semanas	Efectos secundarios: 1) Aumenta la posibilidad de cáncer de próstata 2) Hematuria 3) Hiponatremia dilucional 4) Disuria 5) Cambio de la fertilidad 6) Náuseas 7) Neutropenia 8) Amenorrea
Otros agentes	Rituximab (375 mg/m ² semanal por 4 semanas) Azatioprina Ciclosporina Micofenolato Vincristina Inducción de inmunotolerancia (ITI) con productos de FVIII	

* Factor VII recombinante activado (NovoSeven).

** Concentrado de complejo de protrombina activado (Feiba contiene FVIIa, FIXa y FXa).

de poblaciones con esta enfermedad⁵⁻⁷; en el momento el estudio más grande es el *EACH2 (European Acquired Haemophilia Registry)*, donde el 60% de los pacientes no tenía un desencadenante claro y se encontró que era más probable tener una causa subyacente en la población joven que en la anciana. En los pacientes que se tenía una etiología, los tumores sólidos estaban relacionados con el desarrollo de la enfermedad hasta en un 67,8% de los casos, por encima de las neoplasias hematógenas que se registraron hasta en un 32,2%². De la presentación clínica es importante anotar que el sangrado generalmente es en piel, músculo y mucocutáneo, y no articular⁸; usualmente los casos más graves están asociados a malignidad y los más leves a autoinmunidad⁷.

Para iniciar la búsqueda se debe tener TTPa prolongado, con este se pasa a realizar una prueba de mezclas 1:1, aquellas que no corrigen serán secundarias a presencia de un inhibidor; se debe adicionalmente realizar un test sensible de fosfolípidos, para descartar o confirmar un anticoagulante lúpico^{9,10}. Una vez se tenga demostrada la presencia de inhibidor, el siguiente paso es efectuar una medición de la actividad del FVIII y de los propios inhibidores; los anticuerpos en la hemofilia adquirida tienen una cinética de segundo orden que se caracteriza por una rápida inactivación inicial, seguida por una fase lenta, no hay inhibición completa del FVIII aun con concentraciones muy altas del inhibidor, por lo que no existe una correlación directa entre los niveles de FVIII y sangrado, es decir que los anticuerpos y el FVIII deben ser medidos simultáneamente en el plasma de los pacientes¹¹.

Con respecto al tratamiento se debe tener en cuenta corregir el sangrado, erradicar el inhibidor, manejar la enfermedad subyacente, establecer medidas profilácticas para evitar el trauma y evitar procedimientos invasivos; se debe iniciar trombotilaxis en caso de ser necesario, de acuerdo con la guía del Colegio Americano de Médicos, una vez se haya erradicado el inhibidor y se tenga una respuesta sostenida¹². Las recaídas pueden ocurrir hasta en un 20% de los pacientes, lo cual obliga a volver a buscar una causa secundaria¹³.

Para controlar el sangrado hay múltiples medidas terapéuticas, teniendo como primera línea el factor VII recombinante activado (rFVIIa) y el complejo activado de protrombina (tabla 1). Aunque hasta el 25% de los

pacientes puede llegar a tener una remisión espontánea, se debe dar terapia para erradicar el inhibidor con el fin de evitar las recurrencias, incluso si la manifestación inicial fue leve^{2,14}; para lograr esto se ha dispuesto de prednisolona, ciclofosfamida y, en algunos casos, de agentes biológicos, con manejo acorde a las patologías del paciente y a su respuesta¹⁵.

Conclusiones

La hemofilia adquirida es un trastorno de aparición bifásica, sus manifestaciones clínicas son diferentes a las de la hemofilia congénita, dado que tiende a presentar más sangrados en piel y en abdomen. Su diagnóstico debe estar guiado por pasos y con mediciones al mismo tiempo de factor e inhibidor. Encontrar una causa subyacente es predictor de respuesta y de menor recaída, como ocurrió con nuestro paciente.

Referencias

1. Franchini M, Mannucci PM. Acquired haemophilia A: a 2013 update. *Thromb Haemost* 2013;110(6):1114-20.
2. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012;10(4):622-31.
3. Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:369-74.
4. Mulliez SM, Vantilborgh A, Devreese KM. Acquired hemophilia: a case report and review of the literature. *Int J Lab Hematol* 2014;36(3):398-407.
5. Tay L, Duncan E, Singhal D, Al-Qunfoidi R, Coghlan D, Jaksic W, et al. Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(8):769-77.
6. Collins P, Macartney N, Davies R, Lees S, Giddings J, Majer R. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2004;124(1):86-90.
7. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109(5):1870-7.
8. Carmona E, Aznar JA, Jorquera JI, Villanueva MJ, Sánchez-Cuenca JM. Detection of two different anti-factor VIII/von Willebrand factor antibodies of the IgA class in a hemophilic patient with a polyclonal factor VIII inhibitor of the IgG class. *Thromb Res* 1991;63(1):73-84.
9. Kershaw G, Favaloro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. *Pathology* 2012;44(4):293-302.
10. Favaloro EJ, Verbruggen B, Miller CH. Laboratory testing for factor inhibitors. *Haemoph* 2014;20 Suppl 4:94-8.

11. Sakurai Y, Takeda T. Acquired hemophilia A: a frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder. *J Immunol Res* 2014;2014:320674.
12. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94(4):566-75.
13. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol* 2005;80(1):55-63.
14. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano MEM, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161.
15. Sborov DW, Rodgers GM. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2013;161(2):157-65.
16. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121(1):21-35.
17. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Hess L, Konsek E, Unkrig C, Walger P, et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood* 2005;105(6):2287-93.
18. Nemes L, Pitlik E. New protocol for immune tolerance induction in acquired hemophilia. *Haematologica* 2000;85(10 Suppl):64-8.