

# Hemofilia adquirida: reporte de cuatro casos

## Acquired hemophilia: report of four cases

## Hemofilia adquirida: relatório de quatro casos

Martín Milanesio<sup>1</sup>, Julieta Olmedo<sup>2</sup>, Gastón Caeiro<sup>3</sup>, Aldo Hugo Tabares<sup>4</sup>, Ana Romina Montivero<sup>5</sup>.

La hemofilia adquirida es una anomalía de la coagulación que se produce por la presencia de anticuerpos que impiden una correcta actividad del factor VIII de la coagulación, favoreciendo el sangrado, generalmente espontáneo, en distintas partes corporales, siendo la piel el tejido más afectado. Dentro de sus causas se encuentran neoplasias, enfermedades autoinmunes, medicamentos, embarazo y post parto. En el siguiente manuscrito describimos cuatro pacientes con hemofilia adquirida los cuales presentaron diversas causas, tratamientos y pronóstico.

### Conceptos clave:

#### Qué se sabe sobre el tema:

La hemofilia adquirida es un trastorno poco frecuente de la hemostasia que se produce por la presencia de autoanticuerpos adquiridos que inhiben la actividad del factor VIII de la coagulación, generado sangrados espontáneos en distintos sitios corporales. Si bien muchas veces no se encuentra una causa subyacente, entre sus desencadenantes más frecuentes se encuentran neoplasias, enfermedades autoinmunes, fármacos, embarazo y post parto.

#### Qué aporta este trabajo:

Presentamos cuatro casos de hemofilia adquirida con el propósito de alertar a la población médica en el reconocimiento y manejo de esta condición infrecuente pero potencialmente fatal.

### Resumen:

**Introducción:** La hemofilia adquirida es un trastorno de la hemostasia que se produce por la presencia de autoanticuerpos inhibidores dirigidos contra el factor VIII de la coagulación. Clínicamente se manifiesta por sangrados espontáneos principalmente en piel y tejidos blandos, y a diferencia de la hemofilia hereditaria, la presencia de hemartrosis es infrecuente. Si bien muchos casos son idiopáticos, se deben buscar causas secundarias ya que el tratamiento de las mismas es clave en el pronóstico de la enfermedad. Dentro de estas destacan la presencia de neoplasias, enfermedades autoinmunes, fármacos, embarazo y postparto. El tratamiento se basa en medidas hemostáticas y terapias que permitan erradicar el autoanticuerpo. **Metodología:** En el siguiente manuscrito describimos cuatro pacientes con hemofilia adquirida con diferentes etiologías, tratamientos y pronóstico. **Resultados:** Los cuatro pacientes presentaron resolución del sangrado tras el tratamiento específico. **Conclusión:** La hemofilia adquirida es un trastorno raro de la hemostasia que debe sospecharse en pacientes con hematomas extensos espontáneos sin coagulopatía previa. Si bien en muchos casos no se encuentra una etiología subyacente, deben buscarse causas secundarias ya que el tratamiento de las mismas es clave para la evolución del paciente.

*Palabras clave:* hemofilia a; factor viii; autoanticuerpos; hematoma.

### Abstract:

**Introduction:** Acquired hemophilia is a hemostasis disorder that occurs due to the presence of inhibitory autoantibodies that are directed against coagulation factor VIII. Clinically, it is manifested by spontaneous bleeding mainly in the skin and soft tissues, and unlike hereditary hemophilia, the presence of hemarthrosis is infrequent. Although many cases are idiopathic, secondary causes must be sought since their treatment is key in the prognosis of the disease. Among these, the presence of autoimmune diseases, neoplasms, drugs, pregnancy, and postpartum stand out. Treatment is based on hemostatic measures to control the bleeding, and therapies to eradicate the autoantibody. **Methodology:** In the following manuscript we describe four patients with acquired hemophilia its etiology, treatment, and prognosis. **Results:** All four patients had resolution of the bleeding after specific treatment. **Conclusion:** Acquired hemophilia is a rare disorder of hemostasis that should be suspected in patients with extensive spontaneous hematomas without prior coagulopathy. Although in many cases an underlying etiology is not found, secondary causes must be sought since their treatment is key to the patient's evolution.

*Keywords:* hemophilia a; factor viii; autoantibodies; hematoma.

### Resumo:

**Introdução:** A hemofilia adquirida é um distúrbio da hemostasia causado pela presença de autoanticorpos inibitórios dirigidos contra o fator VIII de coagulação. Clínicamente, manifesta-se por sangramento espontâneo principalmente na pele e tecidos moles e, ao contrário da hemofilia hereditária, a presença de hemartrose é incomum. Embora muitos casos sejam idiopáticos, as causas secundárias devem ser buscadas, pois seu tratamento é fundamental no prognóstico da doença. Dentre estes, destacam-se a presença de neoplasias, doenças autoimunes, medicamentos, gravidez e puerpério. O tratamento é baseado em medidas hemostáticas e terapias que permitem a erradicação do autoanticorpo. **Metodologia:** No manuscrito a seguir, descrevemos quatro pacientes com hemofilia adquirida com diferentes etiologias, tratamentos e prognósticos. **Resultados:** Todos os quatro pacientes tiveram resolução do sangramento após tratamento específico. **Conclusão:** A hemofilia adquirida é um distúrbio raro de hemostasia que deve ser suspeitado em pacientes com hematomas espontâneos extensos sem coagulopatía prévia. Embora em muitos casos não seja encontrada uma etiologia subjacente, as causas secundárias devem ser buscadas, pois seu tratamento é fundamental para a evolução do paciente.

*Palavras-chave:* hemofilia a; fator viii; autoanticorpos; hematoma.

1- Médico. Ex residente de Med. Interna del Hospital Privado Universitario de Córdoba, Actualmente residente de Hematología del Hospital Privado Universitario de Córdoba. E-mail de contacto: [mmilanesio5@gmail.com](mailto:mmilanesio5@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9521-3601>.

2- Médica. Esp. en Med. Interna. y Hematol. Hospital Privado de Córdoba. Servicio de Oncología y Hematología. Hospital Raúl A. Ferreyra. E-mail de contacto: [julietalolmedo@gmail.com](mailto:julietalolmedo@gmail.com).

3- Médico. Esp. En Med. Interna y Hematol. Hospital Privado de Córdoba. Servicio de Oncología y Hematología. Hospital Raúl A. Ferreyra. Servicio de Oncología y Hematología. E-mail de contacto: [gaston75caeiro@hotmail.com](mailto:gaston75caeiro@hotmail.com)

4- Médico. Esp. En Med. Interna, Angiología Clínica, Coagulación Clínica y Medicina Vascul. Hospital Privado de Córdoba. Servicio de Medicina Vascul y Trombosis. Docente de IUCBC. E-mail de contacto: [aldo.tabares@gmail.com](mailto:aldo.tabares@gmail.com)

5- Médico. Esp. En Med. Interna y Hematol. Hospital Privado de Córdoba. Servicio de Oncología y Hematología. E-mail de contacto: [monti72003@gmail.com](mailto:monti72003@gmail.com)

Recibido: 2021-07-22 Aceptado: 2021-11-12

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n1.34045>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Universidad Nacional de Córdoba

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia adquirida (HA) se caracteriza por la presencia de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII (FVIII) de la coagulación, lo que produce aumento del riesgo de sangrado<sup>(1,2)</sup>.

La incidencia es de 1.5 casos por millón de habitantes/año<sup>(3)</sup> aumentando a 15 casos por millón de habitantes/año en mayores de 85 años<sup>(4)</sup>. La mortalidad es del 30%<sup>(5)</sup>.

Las enfermedades más asociadas incluyen: neoplasias, autoinmunes, fármacos y el período post-parto. En un 50% es idiopática<sup>(6-9)</sup>.

Clínicamente se caracteriza por sangrado espontáneo en un individuo sin antecedentes de diátesis hemorrágica. Rara vez se presenta en forma asintomática como prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)<sup>(5)</sup>.

El diagnóstico se confirma ante un TTPa prolongado que no corrige con plasma normal, con tiempo de protrombina (TP) y fibrinógeno normales asociados a una actividad plasmática del FVIII <50% junto con la presencia de su inhibidor<sup>(10)</sup>.

El tratamiento se basa en terapia hemostática, inmunodepresores y tratamiento de la causa subyacente. El 70% de los pacientes logra remisión completa en una media de 5 semanas<sup>(11)</sup>. La misma se define por la ausencia de detección de títulos de inhibidor del FVIII con niveles de FVIII iguales o mayores al 50% luego de que se haya suspendido el tratamiento inmunodepresor<sup>(12)</sup>.

Presentamos cuatro casos de HA con variaciones en su causa, forma de presentación, tratamiento y pronóstico.

## CASO CLÍNICO

**Caso 1:** Femenina de 52 años sin antecedentes consultó por hematomas espontáneos en ambos miembros inferiores de dos semanas de evolución. La paciente refería que tres días previos al inicio del sangrado había ingerido amoxicilina-ácido clavulánico por infección dental. Negaba sangrado de mucosas y antecedentes familiares o personales de diátesis hemorrágica. Al examen físico presentaba múltiples hematomas en las cuatro extremidades. Hemoglobina, plaquetas, TP y tiempo de trombina (TT) normales. Tiempo de tromboplastina parcial activado con caolín (KPTT) de 91 segundos (normal 22-44 segundos) con índice de corrección de TTPa (ICA) del 40%. Inhibidor lúpico negativo. Actividad del FVIII menor al 1% (normal 50-150%) con inhibidor del FVIII a una concentración de 122 unidades Bethesda (UB) (normal hasta 0.5 UB). Se solicitaron tomografía de tórax, abdomen y pelvis, serologías para VIH, hepatitis b, hepatitis c y anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti nucleares (ANA), factor reumatoideo (FR), C3 y C4 e inmunoglobulina G anti beta 2 glicoproteína 1 (IgG anti B2 GP1) los cuales fueron negativos. Se inició meprednisona 80 mg/día en descenso durante 3 meses junto con ciclofosfamida 500mg/día endovenoso por 5 dosis y luego 100mg/día oral hasta completar 45 dosis. No presentó recurrencias tras 3 meses de seguimiento.

**Caso 2:** Femenina de 60 años con antecedente de penfigoide ampollar con suspensión de medicación diez días previos a cuadro actual, consultó por hematomas espontáneos en extremidades y

tronco de siete días de evolución. Negaba sangrado de mucosas y antecedentes familiares o personales de diátesis hemorrágica. Al examen físico presentaba ampollas en cavidad oral y hematomas en las cuatro extremidades y tórax. Hemoglobina, plaquetas, TP y TT normales. KPTT de 91 segundos con ICA del 20%. Se descartó inhibidor lúpico. Actividad del FVIII menor a 1% con inhibidor del FVIII de 17.3 UB. ANA, C3 y C4, IgG anti B2 GP1, tomografía de tórax y ecografía de abdomen normales. Se realizó única dosis de factor VII activado recombinante junto con meprednisona 1 mg/kg/día y ciclofosfamida endovenosa 300mg semanales por 5 dosis. A los dos meses presentó nuevos sangrados espontáneos por lo que se realizaron cuatro ciclos de rituximab endovenoso (700mg los días 1,8,15 y 22 de cada ciclo). No volvió a presentar recurrencias tras 2 años de seguimiento.

**Caso 3:** Masculino de 72 años con antecedente de cáncer de próstata tratado con radioterapia hacia 18 años, en remisión al momento de consulta, consultó por hematomas espontáneos en miembros superiores y tórax de 48 hs de evolución. Negaba sangrado en mucosas y antecedentes familiares o personales de diátesis hemorrágica. Al examen físico presentaba múltiples hematomas en las cuatro extremidades, tórax y abdomen. Hemoglobina 7g/dl normocítica-normocrómica con plaquetas, TP y TT normales. KPTT de 60 segundos con ICA del 22%. Se descartó inhibidor lúpico. Actividad del FVIII menor a 1% con inhibidor del FVIII de 37 UB. Tomografía de tórax y abdomen, PSA, CEA, CA 19.9, ANA, FR, C3 y C4 e IgG anti B2 GP1 normales. Presentó sangrado en compartimiento muscular de brazo y antebrazo de miembro superior derecho con necesidad de transfusión de 4 unidades de glóbulos rojos. Se realizó única dosis de factor VII activado recombinante junto con meprednisona 1 mg/kg/día en descenso durante 4 semanas asociado a ciclofosfamida 100 mg/día oral durante dos meses presentando recurrencia de sangrado, tras lo cual realizo cuatro dosis semanales de rituximab EV 375 mg/m<sup>2</sup>, sin recurrencias tras 4 meses de seguimiento.

**Caso 4:** Masculino de 62 años sin antecedentes consultó por hematoma espontáneo en pantorrilla derecha. Negaba sangrado de mucosas y antecedentes familiares o personales de diátesis hemorrágica. Presentaba hemoglobina de 8g/dl con plaquetas, TP y TT normales. KPTT de 66 segundos con ICA del 12%. Se descartó inhibidor lúpico. Actividad del FVIII del 10% con inhibidor del FVIII de 2.4 UB. Tomografías de tórax, abdomen y pelvis, CEA, CA 19-9, alfa fetoproteína, FR y ANA normales. Inició meprednisona 60 mg/día. Tras un mes de tratamiento presentó recurrencia por lo que realizó dos dosis endovenosas de ciclofosfamida 500mg, complicada con artritis séptica la cual requirió internación y cirugía. Posteriormente continuó con ciclofosfamida oral 100mg día y descenso de corticoides hasta completar 8 semanas sin recurrencia tras 6 años de tratamiento.

En la **tabla 1** se realiza una comparación con las características más relevantes de los casos.

Tabla N° 1: Características de los casos reportados

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino
Edad (años)	52	60	72	62
Etiología	Fármaco	Dermopatía autoinmune	Neoplasia	Idiopático
Localización del sangrado	Cutáneo	Cutáneo	Cutáneo	Cutáneo
Antecedente familiar o personal de diátesis hemorrágica	No	No	No	No
KPTT (segundos)	91	91	60	66
Actividad FVIII (%)	< 1	< 1	< 1	10
Concentración de inhibidor (UB)	122	17.3	37	2.4
Necesidad de soporte transfusional	No	No	Si	No
Tratamiento inicial	Corticoide y Ciclofosfamida	Corticoide y Ciclofosfamida	Corticoide y Ciclofosfamida	Corticoide monoterapia
Recurrencia tras primera línea	No	Si	Si	Si
Recurrencia tras segunda línea	NC	No	No	No

*KPTT*: Tiempo de tromboplastina parcial activado con caolín; *UB*: Unidades Bethesda; *FVIII*: Factor VIII de coagulación; *NC*: No corresponde.

## DISCUSIÓN

La HA es una causa rara de sangrado que se presenta en pacientes sin antecedentes personales ni familiares de diátesis hemorrágica con un pico de incidencia en mujeres jóvenes relacionado a embarazo o enfermedad autoinmune y otro en varones con un promedio de 73 años de edad<sup>(6)</sup>. Los sitios de sangrado más frecuentes incluyen piel (53%), músculo (50%), retroperitoneo (50%) y mucosas (31.6%)<sup>(3,5)</sup>. En contraste con la Hemofilia congénita, la hemartrosis está presente en sólo 4.9% de los pacientes<sup>(5)</sup>.

En nuestra serie no se encontraron antecedentes personales ni familiares de diátesis hemorrágica. La edad promedio fue de 61 años sin predominancia de sexo. Clínicamente todos consultaron por hematomas espontáneos en piel predominando los mismos en extremidades y tronco. Ninguno presentó hemartrosis, sangrado de mucosas o retroperitoneal.

Dentro de las causas conocidas, un 11.8% se asocia a neoplasias, 11.6% a enfermedades autoinmunes, 8.4% en relación a embarazo, 3.4% a infecciones o medicamentos y un 1.4% a dermatopatías<sup>(6)</sup>. Dentro de las causas neoplásicas, el 40% corresponde a tumores sólidos y el 46.9% de ellos se encuentra en remisión al momento del sangrado<sup>(5)</sup>. Dentro de las dermatopatías, psoriasis es la más asociada<sup>(6)</sup>.

En nuestra serie sólo en un paciente no se pudo encontrar causa subyacente (caso 4). El caso 1 previo al inicio del cuadro había ingerido amoxicilina-ácido clavulánico, siendo los antibióticos betalactámicos los más frecuentemente reportados como causa farmacológica de HA<sup>(6)</sup>. El caso 2 estaba asociado a una dermatopatía autoinmune coincidiendo el sangrado con reactivación de la dermatopatía. El caso 3 tenía antecedente de cáncer de próstata, el cual se encontraba en remisión al momento del sangrado. Dentro de las etiologías neoplásicas, cáncer de próstata es el que más se asocia a HA y la mitad de los pacientes se encuentran en remisión al momento del sangrado<sup>(5)</sup>, pudiendo presentarse el evento hemorrágico varios años posteriores al diagnóstico de la neoplasia<sup>(13,14)</sup>.

Para confirmar el diagnóstico se requiere una actividad plasmática del FVIII <50% junto con un inhibidor del FVIII, siendo la mediana de actividad del factor VIII del 2% y el título medio del inhibidor de 12.8 UB al momento del diagnóstico<sup>(10)</sup>. Debido a la cinética no lineal del autoanticuerpo, la concentración del factor VIII y el título del inhibidor no se correlacionan con el riesgo de sangrado<sup>(10)</sup>.

En nuestra serie, a excepción del caso 4, todos presentaron una actividad del FVIII <1%. El valor promedio del inhibidor al momento del diagnóstico fue de 44 UB y en todos los pacientes se excluyó la presencia de inhibidor lúpico.

El tratamiento de la HA presenta 2 aspectos: el tratamiento hemostático y la erradicación del inhibidor. La terapia hemostática se recomienda para pacientes que presentan sangrado grave (intramuscular con síndrome compartimental, gastrointestinal o cerebral) o la necesidad de cirugía urgente. Los concentrados de Factor VIII suelen ser ineficaces en pacientes con títulos de inhibidores mayores a 5 UB y por tanto se deben utilizar agentes bypassantes como el concentrado de complejo de protrombina activado y el factor VII recombinante activado. Estos dos últimos aumentan el riesgo de tromboembolismo<sup>(15)</sup>. Una alternativa es el factor VIII recombinante porcino, con menor riesgo trombótico.

El tratamiento para erradicar el inhibidor se basa en la terapia inmunodepresora siendo las opciones de primera línea corticoides en monoterapia o asociados a ciclofosfamida. El tratamiento combinado se asocia a una respuesta más rápida pero con mayor riesgo de complicaciones<sup>(11)</sup>.

En nuestros casos el tratamiento inicial más frecuente fue la terapia combinada. El 50% de nuestros casos requirieron terapia de segunda línea, en ambos casos rituximab, tras lo cual no volvieron a presentar sangrado. Todos lograron remisión clínica completa. Sólo dos pacientes requirieron terapia hemostática, la cual se realizó en ambos casos con una única dosis de factor VII recombinante activado.

Durante una media de seguimiento de 25 meses (3-72), ninguno paciente falleció a causa de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

La HA es un trastorno raro de la hemostasia que debe sospecharse en pacientes con hematomas espontáneos ya que un retraso en su diagnóstico puede comprometer la vida del paciente.

### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de los autores.

### Conflicto de interés:

Ninguno.

### Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación.

### Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

### Cesión de derechos:

Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la RFCM y realizar las traducciones necesarias.

### Contribución de los autores:

Todos los autores han participado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

13- Girardi D, Silva D, Villaça P, Souza C, Fonseca L, Bastos D, et al. Acquired hemophilia A in a patient with advanced prostate cancer. *Autops Case Rep.* 2015;5(2):55-59. doi:10.4322/acr.2015.008

14- Kleinman M. Anti-inhibitor coagulant complex for the rescue therapy of acquired inhibitors to factor VIII: case report and review of the literature. *Haemophilia.* 2002;8(5):694-7. doi:10.1046/j.1365-2516.2002.00652.x.

15- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Pascual M, László N, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012;120(1):39-46. doi:10.1182/blood-2012-02-408930.

## BIBLIOGRAFÍA

1- Ma AD, Carrizosa D. Acquired Factor VIII Inhibitors: Pathophysiology and Treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;2006(1):432-437. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.432>.

2- Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017;92(7):695-705. <https://doi.org/10.1002/ajh.24777>.

3- 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):1870-1877. doi:10.1182/blood-2006-06-029850.

4- Ceresetto JM, Duboscq C, Fondevila C, Tezanos Pinto M. HEMOFILIA ADQUIRIDA (INHIBIDOR ADQUIRIDO DEL FACTOR VIII). *Medicina (B. Aires).* 2015;75(4):231-238.

5- 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):622-631. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.

6- Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981;45(3):200-203.

7- Alzate MA, Meschengieser S, Blanco A, Grosso S, Lazzari MA, Sánchez-Luceros A. Acquired Hemophilia A. Experience Of a Single Center. *Blood.* 2013;122(21):4781. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.4781.4781>.

8- Villalba NL, Zulficar AA, Alonso Ortiz MB, Jannot X, Syrovatkova A, Andres E. Hemofilia adquirida como manifestación inicial de recidiva de adenocarcinoma colorrectal. *Medicina (B Aires).* 2021;81(2):286-288.

9- Franchini M, Glingani C, De Donno G, Casari S, Caruso B, Terenziani I, et al. The first case of acquired hemophilia A associated with SARS-CoV-2 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(8):E197-E198. doi: 10.1002/ajh.25865.

10- 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. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x.

11- Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012;120(1):47-55. doi:10.1182/blood-2012-02-409185.

12- Quarchioni M. Actualización en el abordaje terapéutico del inhibidor adquirido de FVIII (Hemofilia adquirida). *Revista Hematología.* 2017;21(1):49-58.