

Casos clínicos en hemofilia adquirida

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia



Local handout produced and distributed
in Spain with the permission of:

**Thrombosis
and
Haemostasis**
International Journal
for Vascular Biology and Medicine

 **Schattauer**



gruposcclónmédica

Grupo Acción Médica, S.A.
c/ Fernández de la Hoz, 61, entreplanta.
28003 MAdrid
Telf.: 91 536 08 14 • Fax: 91 536 06 07
c/ Balcells, 21-25, bajos, local 1.
08024 BAr c ELonA
Tel.: 93 285 75 55 • Fax: 93 285 75 56

El contenido de este suplemento ha sido patrocinado por Novo Nordisk Pharma, S.A., como un servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos propios de los autores incluidos en el mismo. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente compartidos por Novo Nordisk, por lo que Novo Nordisk no asume ninguna responsabilidad derivada de la inclusión de los mismos.

Spanish handout produced for and distributed in the Spanish market with the kind permission of Schattauer GmbH, Publishers for Medicine and Natural Sciences, Hoelderlinstr. 3, 70174 Stuttgart, Germany. Neither Schattauer GmbH, the Publisher, nor the Editors-in-Chief of Thrombosis and Haemostasis are responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions, inaccuracies or for any consequences arising from the information published herein.

Depósito legal: M-34026-2012

Introducción

M.E. Mingot Castellano

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

La hemofilia adquirida (HA) es un trastorno hemorrágico de naturaleza autoinmune cuyo origen se encuentra en el desarrollo de autoanticuerpos específicos que inhiben alguno de los factores de la coagulación. Los más frecuentes son los que se dirigen contra el factor (F) VIII. Se trata de una patología incluida en el grupo de las enfermedades raras, aunque su incidencia real puede ser infraestimada, dada la carencia de registros, el desconocimiento de la misma por parte de la mayoría de los especialistas médicos, la relativa complejidad de su confirmación diagnóstica en el laboratorio y, en ocasiones, una presentación clínica tan aguda y fulminante que impide su verificación. Dada su baja frecuencia, es difícil desarrollar guías o recomendaciones a partir de niveles de evidencia elevados. La mayoría de la información que poseemos se deriva de la experiencia en hemofilia congénita con inhibidor, dos metaanálisis^(1,2), un consenso internacional^(3,4) y series de casos entre las que destaca el Registro Europeo de Hemofilia Adquirida (EACH2), por ser la serie más larga publicada al respecto⁽⁵⁻⁸⁾.

Estas recomendaciones se pueden resumir en los siguientes puntos:

- **Diagnóstico:** Debe establecerse el diagnóstico de sospecha en todo paciente sin historia de coagulopatía previa, con clínica hemorrágica aguda de cuantía o localización anormales y tiempo de tromboplastina parcial activado alargado sin justificación^(3,4).
- **Tratamiento:** Se recomienda que el tratamiento de estos pacientes se realice en centros de referencia con experiencia en el manejo de las coagulopatías.
 - Tratamiento hemostático: Debe ser un agente *bypass*, ya que su efectividad es mayor que la del FVIII o la de la desmopresina^(5,6). Las dosis indicadas son equivalentes a las de la hemofilia congénita. En caso de estar indicado el tratamiento hemostático, debe iniciarse de forma independiente al título de inhibidor o niveles residuales de FVIII del paciente^(3,4).
 - Tratamiento erradicador: Debe comenzar tan pronto como se realice el diagnóstico^(3,4). Aunque no se ha establecido el esquema ideal, se propone el uso de esteroides asociados o no a ciclofosfamida como tratamiento de primera línea^(3,4). Se propone como segunda línea de tratamiento rituximab, ya que las tasas de respuestas resultan inferiores a las de la combinación de esteroides y ciclofosfamida en algunas series, si bien las tasas de recaída y toxicidad secundaria al tratamiento son menores en los pacientes tratados con rituximab en monoterapia o en combinación^(5,7). El esquema erradicador debe establecerse de forma individualizada, según las características del sujeto afecto. No debemos olvidar que esta patología tiene una mortalidad del 9% al 22% y que el 20% de dichas muertes se producen como consecuencia de la toxicidad del tratamiento erradicador indicado^(1,2,5).

Con la intención de colaborar en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de la HA, a lo largo de 2011 y 2012 se ha desarrollado una iniciativa llamada *Casos clínicos* on line de *hemofilia adquirida*. El objetivo de la misma es que los facultativos actualicen sus conocimientos sobre la HA para facilitar su diagnóstico e implementar los resultados de su tratamiento. Esto se realiza a través de la comunicación de casos clínicos reales recogidos en la plataforma virtual www.novohemofilia.com. Estos casos clínicos han sido revisados por un Comité Científico formado por los doctores Víctor Jiménez-Yuste y María Eva Mingot Castellano. Esta iniciativa se ha llevado a cabo con la colaboración de Novo Nordisk y el auspicio de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.

De los 23 casos comunicados, se han seleccionado para publicación en el presente suplemento 12 de ellos. Los criterios de valoración empleados para su selección han sido la calidad científica de la presentación y la variedad de situaciones en las que la HA puede presentarse. Esperamos que os sirvan de orientación en vuestra actividad clínica diaria.

Bibliografía

1. Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernández-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121: 21-35.
2. Biting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20: 517-23.
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: 1870-7.
4. 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: 566-75.
5. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, et al.; EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 622-31.
6. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, et al.; EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012; 120: 39-46.
7. Collins P, Baudo F, Knoebl P, Lévesque H, Nemes L, Pellegrini F, et al.; EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012; 120: 47-55.
8. Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Lévesque H, Marco P, et al.; EACH2 registry contributors. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012; 119: 1529-37.

Hemofilia adquirida y gestación

V. Jiménez Yuste

Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

La aparición de hemofilia adquirida (HA) como complicación de la gestación es muy poco frecuente, pero está ampliamente descrita en la literatura médica. Se estima que afecta a 1 caso por cada 350.000 nacimientos. Las complicaciones hemorrágicas suelen aparecer en el momento del parto o entre el primer y el cuarto mes posparto, aunque se han descrito casos durante la gestación y hasta un año después del parto. No existe una explicación clara del porqué de esta presentación tan distante en el tiempo del embarazo, aunque puede deberse a una ausencia de diagnóstico precoz de la HA más que a una aparición tardía. La historia natural en los casos asociados a embarazo parece diferir del resto de las patologías asociadas a la HA. Se ha sugerido que el tiempo necesario para la

desaparición del inhibidor es mayor; sin embargo, la aparición de remisiones espontáneas es un fenómeno frecuentemente descrito. Otro hecho diferenciador es la baja tasa de mortalidad asociada (de entre un 0% y un 6%), inferior a la descrita en otras condiciones subyacentes a la HA.

En relación con la terapia con agentes inmunomoduladores, y teniendo en consideración las características descritas, se debe individualizar, pero de forma general. La respuesta al tratamiento hemostático y erradicador presenta tasas elevadas de éxito.

Las recaídas en sucesivas gestaciones son poco comunes, aunque se debe informar a las pacientes ante esta posibilidad, dado que existen casos descritos en la literatura.

Caso clínico 4. Dificultades diagnósticas en una paciente con hemofilia adquirida en el puerperio

M.T. Álvarez Román, M. Martín Salces, I. Rivas Pollmar, V. Jiménez Yuste
Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Historia clínica

Paciente de 33 años sin antecedentes personales de interés y hemostasia previamente normal que a los 2 meses del parto acude a urgencias de otro centro hospitalario por dolor, edema e impotencia funcional en la extremidad inferior izquierda (EII). En la exploración, destacaba una masa gemelar empastada. Ante la sospecha de una trombosis venosa profunda (TVP), se inicia tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM), enoxaparina 1 mg/kg/12 h. Tres días después, se realiza un eco-Doppler, en el que se descarta la TVP pero se objetiva un hematoma gemelar. En ese momento, y al detectarse que al ingreso presentaba un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) alargado, es derivada a nuestro centro para estudio.

Pruebas complementarias

En la exploración persistía el aumento del volumen en la masa gemelar del EII y una equimosis importante en la cara lateral de la misma, con declive a la región maleolar pero con pulsos conservados. Además, presentaba hematomas subcutáneos en los sitios de punción de la HBPM. Destacaba también una conjuntivitis bilateral de probable origen vírico. Analítica: TTPA: 56,3 s, con actividad de protrombina y fibrinógeno dentro de la normalidad.

Tratamiento

Ante la sospecha de hemofilia adquirida (HA), se realiza una dosificación de factor (F) VIII por método cromogénico: 11,6%, con un título de inhibidor de 11 UB (unidades Bethesda). Tomografía axial computarizada cervicotoracoabdominal, estudio inmunológico y marcadores tumorales sin hallazgos patológicos. Una vez confirmado el diagnóstico de HA, y ante la gravedad de la clínica hemorrágica (hematoma muscular con riesgo de desarrollar un síndrome compartimental), se utilizó como tratamiento hemostático un agente *bypass*, FVII recombinante activado (rFVIIa) (NovoSeven®). La dosis administrada fue de 90 µg/kg cada 2-3 h para ir espaciando el intervalo de administración en los días posteriores hasta la resolución completa del hematoma. Desde el momento del diagnóstico, se inició tratamiento inmunosupresor con el protocolo aplicado en nuestro centro desde 2006: metilprednisolona

2 mg/kg/día e inmunoglobulinas 0,4 g/kg/día durante 4 días, iniciando posteriormente una pauta descendente de corticoides. Asimismo, se realizó inmunotolerancia con FVIII rico en factor de von Willebrand 50 UI/kg/12 h la 1.ª semana, para ir disminuyendo la dosis y frecuencia de administración en las 3 semanas siguientes. Además, recibió tratamiento con anti-CD20 375 mg/m² una vez a la semana × 4 dosis. A los 8 días de iniciar el tratamiento, la dosificación de FVIII:C era del 103%, y el inhibidor, indetectable. No presentó efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Hace 2 años la paciente tuvo una nueva gestación y se le realizó durante la misma una monitorización de los niveles de FVIII:C más estrecha con objeto de detectar precozmente una recaída.

Actualmente, después de 5 años de seguimiento, se encuentra asintomática. Cada 6 meses se realiza controles de determinación del TTPA y el FVIII, siendo este último siempre superior al 100%.

Conclusiones

La HA es una enfermedad con una alta morbimortalidad. Un diagnóstico precoz es fundamental. A menudo ha de ser sospechada por médicos de diferentes especialidades. Es muy importante descartarla en un paciente con TTPA alargado, con hemostasia previamente normal y manifestaciones hemorrágicas. En el caso de nuestra paciente, cuando acudió a urgencias habría que haber hecho un diagnóstico diferencial entre la TVP y el hematoma en la masa gemelar, y habría que haber realizado de forma inmediata las pruebas diagnósticas oportunas. Estos pacientes deben ser manejados en centros de referencia en los que se puedan realizar rápidamente dichas pruebas y pautar los tratamientos adecuados⁽¹⁾.

Parece existir consenso en que el tratamiento hemostático debe realizarse con agentes *bypass* (concentrado de complejo protrombínico activado o rFVIIa). Actualmente se utiliza el rFVIIa en la mayoría de los casos^(1,2).

Aunque el momento del inicio del tratamiento inmunosupresor varía según los centros, hoy en día la mayoría de los autores apuntan a que restaurar la hemostasia lo antes posible es muy importante, independientemente de la clínica que se presente, ya que el riesgo de sangrado es muy alto mientras el inhibidor persiste. Así, las *Guías internacionales para el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia adquirida* recomiendan

iniciar un tratamiento erradicador tan pronto como se haya establecido el diagnóstico⁽¹⁾.

A pesar de que la inmunotolerancia en la HA no está ampliamente consensuada, nosotros utilizamos un protocolo con FVIII rico en factor de von Willebrand y esteroides, y usamos anti-CD20 como inmunosupresor en vez de la ciclofosfamida, empleada anteriormente en nuestro centro^(3,4).

Es pronto para extraer conclusiones, pero con el nuevo protocolo estamos teniendo una buena respuesta, sin efectos adversos reseñables⁽³⁾.

Es importante también realizar un seguimiento exhaustivo, fundamentalmente en los primeros 12 meses tras cesar la inmunosupresión^(4,5), en los que es más frecuente la recaída, o si se asocian de nuevo factores de riesgo como una 2.ª gestación.

Bibliografía

1. 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: 566-75.
2. Knoebl P, Baudo F, Collins PW, Huth-Kuehne A, Levesque H, Marco P, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia: results of the European Acquired Hemophilia Registry (EACH2). *ASH Annual Meeting and Exposition 2010 December*; Orlando (U S A).
3. Álvarez M, Quintana M, Jiménez V, Baltasar P, Fernández I, Romero JA, et al. Hemofilia adquirida. Nuevo abordaje en el tratamiento inmunomodulador. XLVIII Reunión Nacional de la AEHH. XXII Congreso de la SETH. Granada; octubre de 2006.
4. Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernández-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121: 21-35.
5. 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: 1870-7.

Caso clínico 5. Diagnóstico en el puerperio de hemofilia adquirida y adenocarcinoma papilar de tiroides

M. Martín Salces, M.T. Álvarez Román, I. Rivas Pollmar, V. Jiménez Yuste
Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Historia clínica

Paciente de 30 años que acude a urgencias de otro centro hospitalario por hematomas musculares en los miembros superiores e inferiores (**Figura 1**), sin traumatismo previo, con incremento progresivo de su tamaño, que producen dolor e impotencia funcional. Asociaba igualmente hematuria de 5 días de evolución, sin disuria ni tenesmo. Como antecedentes personales, la paciente refiere parto eutócico el mes previo a la consulta, que se complicó con hemorragia puerperal a los 6 días, y requirió transfusión y legrado.

Pruebas complementarias

En la analítica presentaba un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA): 112 s (ratio: 3,88); actividad de protrombi-

na: 100%; INR (índice normalizado internacional): 0,98; fibrinógeno: 508 mg/dL. Ante la sospecha de hemofilia adquirida (HA), se realiza una dosificación de factor (F) VIII por método coagulativo: 2,8%, decidiéndose en ese momento el traslado a nuestro centro hospitalario. A la llegada a nuestro hospital, se determinan los niveles de FVIII por método cromogénico: 0,2%, con un título de inhibidor por el método de Bethesda de 8 UB (unidades Bethesda).

Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico de HA, y ante la gravedad de la clínica hemorrágica –hematoma muscular en el miembro superior izquierdo con riesgo de desarrollar síndrome compartimental (**Figura 2**)–, se inicia tratamiento hemostático con FVII recombinante activado (rFVIIa) (NovoSeven®) a dosis



Figura 1. Hematoma en el miembro inferior derecho.

de 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 2-3 horas, espaciando en días posteriores el intervalo de administración hasta la resolución del hematoma. Simultáneamente se pauta tratamiento inmunosupresor según el protocolo de nuestro centro: metilprednisolona 2 mg/kg/día, inmunoglobulinas 0,4 g/kg/día durante 5 días y anti-CD20 a dosis de 375 mg/m² cada 7 días (4 dosis). Igualmente, se realizó inmunotolerancia con FVIII rico en factor de von Willebrand a dosis de 50 UI/kg/12 h la primera semana, disminuyendo la dosis y frecuencia de administración las semanas posteriores. Tras finalizar el tratamiento, la dosificación de FVIII era de un 35%, con niveles del 50-60% a los 4 meses.

Durante el ingreso hospitalario se palpó un nódulo a nivel tiroideo. Se realizó una ecografía en la que se objetivó una imagen nodular compleja que ocupaba el tercio medio del lóbulo derecho. Esta imagen presentaba dos áreas pseudonodulares adyacentes, la más craneal, de 15 × 12 × 11 mm, de ecogenicidad mixta, aunque de predominio sólido, y la más caudal, de 15 × 17 × 14 mm, de aspecto sólido hipoeoico. La imagen más craneal parecía corresponder a un hematoma. Se realizó un nuevo control ecográfico a las 4 semanas, compatible con un nódulo tiroideo derecho. Se remitió a las consultas de endocrinología, donde se decidió realizar punción-aspiración con aguja fina (PAAF), con sospecha de malignidad. Se realizó tiroidectomía más linfadenectomía central, sin complicaciones hemorrágicas. Posteriormente, la paciente recibió una dosis ablativa de I-131 (dosis de 80 mCi) y tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Con anterioridad a la erradicación del carcinoma papilar de tiroides, la paciente había mantenido cifras de FVIII:C del 50-60%, y en los controles posteriores a la administración de la dosis ablativa de I-131 se objetivaron niveles de FVIII del 90-100%.

Conclusiones

La HA presenta un perfil clínico de alta morbimortalidad.

La clínica hemorrágica motiva el diagnóstico en la mayoría de los casos, como se confirma en el European Acquired



Figura 2. Hematoma muscular en el miembro superior izquierdo.

Haemophilia Registry (EACH2), donde el cuadro hemorrágico lleva al diagnóstico en el 93% de los pacientes⁽¹⁾. En el caso de nuestra paciente, la presencia de hematomas musculares sin traumatismo previo, asociada a un TTPA alargado, nos permite establecer la sospecha de HA, que se confirma tras la determinación de los niveles bajos de FVIII y la presencia de un inhibidor dirigido contra este factor. Entre los pacientes con HA asociada al posparto, la manifestación clínica más habitual son los hematomas en relación con las episiotomías y, en las primeras semanas, metrorragias incoercibles. Pasadas las primeras semanas del posparto, la clínica hemorrágica más frecuente es cutánea y muscular⁽²⁾. En función de la localización, los hematomas musculares pueden complicarse con un síndrome compartimental. El diagnóstico y tratamiento precoz en nuestra paciente evitó el desarrollo de un síndrome compartimental secundario a un hematoma muscular en el miembro superior izquierdo.

La HA es una complicación infrecuente del embarazo, que aparece generalmente entre el primer y el cuarto mes posparto. Igualmente, existe asociación entre la HA y las neoplasias malignas. No existe ninguna entidad oncológica que predomine entre las descritas, aunque parece más frecuente entre las neoplasias de órganos sólidos⁽³⁾. En el caso de nuestra paciente, la aparición en el posparto sugiere como primera posibilidad su asociación con el embarazo. Sin embargo, el incremento de los niveles de FVIII tras la erradicación del carcinoma papilar de tiroides sugiere igualmente su asociación con el desarrollo de anticuerpos anti-FVIII. No

existen hasta la actualidad casos descritos en la literatura que asocian el desarrollo de HA con neoplasias de tiroides, aunque sí se han publicado trabajos que lo relacionan con enfermedades autoinmunes de este órgano⁽⁴⁾.

Actualmente existe consenso en que el tratamiento hemostático debe realizarse con agentes *bypass* (concentrado de complejo protrombínico activado o rFVIIa) y se recomienda iniciar el tratamiento erradicador tan pronto como

se haya establecido el diagnóstico⁽⁵⁾. En nuestro centro, al tratamiento inmunosupresor asociamos un tratamiento de intolerancia con concentrados de FVIII rico en factor de von Willebrand. Los resultados obtenidos hasta la actualidad han sido buenos, aunque debemos resaltar que en las guías internacionales se indica que el uso de intolerancia en pacientes con HA debe realizarse dentro del marco de ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Marco P, Collins PW, Knoebl P, Levesque H, Baudo F, Nemes L, et al. Acquired haemophilia: clinical and demographic data. Results of European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2010; 116: 1398.
2. Franchini M. Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol* 2006; 81: 768-73.
3. Hauser I, Lechner K. Solid tumors and factor VIII antibodies. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1005-7.
4. Marongiu F, Cauli C, Mameli G, Usai B, Mariotti S. Apathetic Graves' disease and acquired hemophilia due to factor VIIIc antibody. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 246-9.
5. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Levesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566-75.

Caso clínico 6. Hemofilia adquirida posparto, con un segundo embarazo sin recurrencia y parto normal

R. Pérez Garrido

Unidad de Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia. Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Historia clínica

Motivo de consulta a urgencias: mujer de 29 años que presenta hematomas importantes en los miembros superiores, sin otras anomalías. El estudio de coagulación muestra un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) alargado, y la paciente es referida a nuestra consulta para diagnóstico y tratamiento.

Antecedentes familiares:

Sin historia de aumento de sangrados.

Antecedentes personales:

- Dos abortos del primer trimestre, hace 2 y 4 años.
- Hace 17 meses, parto vaginal espontáneo normal. Recién nacida mujer sana.
- Sin antecedentes personales de sangrado hasta hace 4 meses, momento en que presenta un importante hematoma

subcutáneo en el miembro inferior izquierdo, que ocupa el tercio distal de la pierna, el tobillo y el pie.

- Hace 2 meses presenta un hematoma en el glúteo por una inyección de analgésicos i.m. después de una consulta por hematuria.

Exploración: paciente afebril, con buen estado general, pero con extensos hematomas subcutáneos en los miembros superiores, con evolución favorable y sin otros signos de sangrado, ni enfermedades concomitantes.

Analítica

Los resultados de laboratorio revelan un hemograma normal con hemoglobina: 138 g/L; plaquetas: $372 \times 10^9/L$, y bioquímica normal. El estudio de coagulación muestra un

Tabla 1. Evolución del TTPA, el FVIII y el título de inhibidor durante el primer ciclo de tratamiento con corticoides

	TTPA (s)	FVIII (U/dL)	Inhibidor (UB)
Inicial	82	0,1	250
1.ª semana	91	0,5	80
2.ª semana	72	0,5	32
3.ª semana	53	1,4	7,3
4.ª semana	36	38	Negativo

tiempo de protrombina normal; sin embargo, el TTPA estaba alargado a 84 s, con una ratio de 2,8. En el test de mezclas al 1:1, el TTPA no se corrige, por lo que se sospecha la presencia de inhibidor. Se dosifican los factores de la vía intrínseca con valores normales de factor (F) IX, FXI y FXII, siendo la dosificación de FVIII:C del 0,5%. La determinación del inhibidor del FVIII muestra un título de 128 UB (unidades Bethesda).

Se diagnostica de hemofilia adquirida posparto.

Tratamiento hemostático

La paciente presenta hematomas mucocutáneos que no precisan tratamiento. Durante el curso evolutivo requiere una exodoncia de urgencia, que se realiza con profilaxis usando rFVIIa en bolos, previo y a las 2 horas y media de la intervención, a dosis de 90 µg, y ácido tranexámico a dosis de 500 mg/6 horas, durante 5 días.

Durante el curso clínico del inhibidor, la paciente es diagnosticada de un quiste ovárico que es preciso intervenir. Se decide retrasar la intervención unos meses, al no tener carácter urgente. Una vez negativizado el inhibidor y cuando el FVIII alcanza cifras cercanas a las normales, se interviene por laparoscopia, utilizando antifibrinolíticos como único tratamiento (FVIII: 37%; TTPA en el límite de la normalidad). El diagnóstico anatomopatológico corresponde a un quiste seroso de 3,5 cm. La intervención se realiza sin incidencias hemorrágicas.

Tratamiento inmunosupresor

Después de un periodo de observación de 45 días en el que el inhibidor no cambia de título y no hay clínica de sangrado, salvo hematomas esporádicos, se inicia el primer ciclo inmunosupresor con corticoides a dosis de 1 mg/kg vía oral, durante 4 semanas, y la posterior disminución gradual de la dosis administrada, con lo que se obtiene una respuesta parcial (Tabla 1).

El inhibidor vuelve a reaparecer a las 8 semanas, con un título de 57 UB. Se realiza un segundo ciclo con tratamiento combinado de corticoides (1 mg/kg) y ciclofosfamida (2 mg/kg). Se mantiene el tratamiento durante 7 semanas, sin conseguir respuesta completa (FVIII: 13%; inhibidor: 2 UB) (Tabla 2). El tratamiento es suspendido, y la paciente es con-

Tabla 2. Evolución del TTPA, el FVIII y el título de inhibidor durante el ciclo de tratamiento combinado con corticoides y ciclofosfamida

	TTPA (s)	FVIII (U/dL)	Inhibidor (UB)
Inicial	102	0,1	57
2.ª semana	–	0,1	15
3.ª semana	–	0,5	5
4.ª semana	59	1,4	7
7.ª semana	45	13	2

trolada de forma regular en la consulta. El inhibidor desaparece espontáneamente al tercer mes, y el FVIII se normaliza al año de suspender el segundo ciclo (Figura 1).

Como efectos secundarios al tratamiento inmunosupresor, se aprecia una discreta alopecia transitoria. El rango de valores del hemograma se mantiene dentro de la normalidad durante el tratamiento.

A los 2 años la paciente se queda de nuevo embarazada y, en los controles realizados durante el embarazo y en el posparto, no se observa recurrencia del inhibidor, con estudio de coagulación normal. Fue un parto vaginal a término con un recién nacido de sexo femenino sano.

Conclusión

Los síntomas en relación con un inhibidor adquirido en el parto aparecen en la mayoría de los casos unos 3 meses después del mismo, aunque a veces pueden aparecer más tarde. En raras ocasiones, se manifiestan durante el embarazo o en el parto; en estos casos, se producen graves hemorragias uterinas, y el recién nacido puede padecer importantes hemorragias por el paso transplacentario del inhibidor⁽¹⁾.

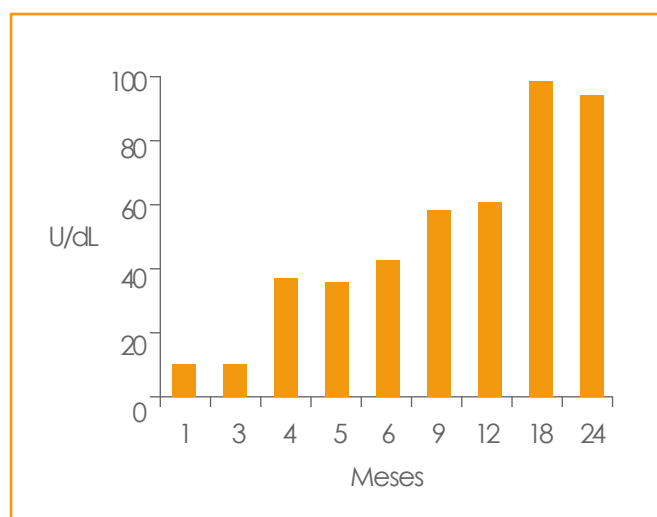


Figura 1. Normalización espontánea del FVIII, tras suspender el tratamiento inmunosupresor.

El 60% de los inhibidores pueden desaparecer espontáneamente después de una media de 30 meses. La mayoría de los inhibidores relacionados con el parto suelen presentarse en la mujer primípara, lo que aumenta la importancia de realizar un pronóstico, ante la posibilidad de recurrencia, en una posterior gestación⁽²⁾. Aunque existen pocas publicaciones al respecto, la aparición del inhibidor en ulteriores embarazos raramente se observa en pacientes que obtienen una remisión completa. Coller *et al.* describen 1 caso y llevan a cabo una revisión de otros 8 en los que no se produce recurrencia en una segunda gestación⁽³⁾. En una serie italiana de 20 casos, 4 mujeres

tienen una gestación posterior sin recaída⁽⁴⁾. El único estudio que muestra recurrencia del inhibidor es la revisión realizada por Solymoss en 14 pacientes con hemofilias posparto. Tres de los casos revisados tuvieron 6 embarazos posteriores y, de éstos, en 4 partos reapareció el inhibidor. En este estudio hay 2 mujeres en las que el inhibidor no remite, y no se especifica si pertenecen o no a este grupo⁽⁵⁾.

El descrito por nosotros es un nuevo caso de inhibidor posparto cuya remisión se consigue a los 16 meses de los primeros síntomas. A los 3 años se produce una nueva gestación, sin reactivación del inhibidor.

Bibliografía

1. Lulla RR, Allen GA, Zakarija A, Green D. Transplacental transfer of postpartum inhibitors to factor VIII. *Haemophilia* 2010; 16: 14-7.
2. Franchini M. Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol* 2006; 81: 768-73.
3. Coller BS, Hultin MB, Hoyer LW, Miller F, Dobbs JV, Dosik MH, Berger ER. Normal pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor: with observations on pathogenesis and prognosis. *Blood* 1981; 58: 619-24.
4. Baudo F, de Cataldo F; Italian Association of Haemophilia Centres (AICE): Register of acquired factor VIII inhibitors (RIIA). Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *BJOG* 2003; 110: 311-4.
5. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *Am J Hematol* 1998; 59: 1-4.

Caso clínico 7. Hemofilia adquirida con debut en el puerperio tardío.

Aborto terapéutico por segundo embarazo con inhibidor positivo

F. López Jiménez, M.J. Gutiérrez Pimentel

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Historia clínica

Mujer de 29 años con antecedentes personales de parto eutócico a término. Antecedentes de ovarios poliquísticos en tratamiento con anticonceptivos orales previamente al embarazo, aftas orales recidivantes crónicas, intervenida de cadera a los 14 años sin sangrado excesivo y gingivorragias ocasionales durante la gestación. Acude a consulta de hematología, derivada desde atención primaria, por aparición progresiva de hematomas en las últimas 2 semanas, junto con alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). El primero de dichos hematomas aparece en la cadera derecha, y a los 4-5 días aparece otro en el dorso de la mano izquierda y el antebrazo derecho, precedido de dolor e inflamación.

Exploración física

A la exploración física se aprecia antebrazo derecho con hematoma a tensión, caliente y doloroso, sin compromiso vascular con el hematoma en el dorso de la mano derecha.

Pruebas complementarias

Hemograma: hemoglobina: 13,6 g/dL; hematocrito: 38,2%; VCM (volumen corpuscular medio): 87 fL; leucocitos: 10.550 mm³ con fórmula normal; plaquetas: 449.000 U/mm³.

Bioquímica: dentro de la normalidad.

Estudio de coagulación: actividad de protrombina: 100%; TTPA: 62,2 s; fibrinógeno: 320 mg/dL; PDF (productos de fibri-

lación fibrina-fibrinógeno): negativos. Dosificación de factores (F): VIII: 12%; test de mezclas: 13% de FVIII tras incubación de 120 min. Título de inhibidor: 204,8 UB (unidades Bethesda); FIX: 144%; FXII: 95,6%; FXI: 141%. Factor de von Willebrand coR: 68,5%; factor de von Willebrand Ag: 65,3%.

Otras determinaciones: antitrombina III: 157%; proteína C funcional: 151%; proteína S funcional: 154%; plasminógeno: 11%; α_2 -antiplasmina: 116%; anticuerpos antinucleares: negativos. Serología viral: negativa, excepto inmunoglobulina G frente al virus de la hepatitis A: positivo.

Diagnóstico diferencial y final

Ante una clínica de hematomas musculares sin traumatismo previo con alargamiento del TTPA sin antecedentes personales de diátesis hemorrágica, en el posparto tardío, la primera sospecha diagnóstica es una hemofilia adquirida (HA). Dicho diagnóstico se confirma 2 días después por la presencia de una dosificación de FVIII del 12% y una titulación del inhibidor del FVIII de 204,8 UB.

Tratamiento y evolución

Se inicia tratamiento con prednisona 60 mg diarios. Dada la ausencia de respuesta, tras 15 días, se eleva la dosis de prednisona a 90 mg diarios, tras lo cual la paciente desarrolla, en 2 semanas, clínica de miopatía esteroidea con retención de líquidos, visión borrosa e hipertensión ocular así como infección respiratoria. Se realiza desescalada corticoidea y se suspende el tratamiento. La paciente se mantiene asintomática y desaparecen los efectos adversos de la terapia corticoidea. En ese momento no se instaura tratamiento inmunosupresor a petición de la paciente. Dos meses después desarrolla hematoma en el antebrazo izquierdo, a tensión, con aumento local de la temperatura, muy doloroso y con parestesias, por lo que se decide ingreso y tratamiento con FVIIa recombinante 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/2\text{-}3$ h durante 2 días, ácido tranexámico 1 g cada 6 h y se inicia tratamiento con anti-CD20 (rituximab) 375 mg/m^2 una dosis semanal durante un mes (ya que rechaza el tratamiento con ciclofosfamida). Presenta mejoría clínica pero sin respuesta analítica y se procede al alta. Al mes del alta, acude a consulta por positividad en el test de embarazo, el cual se confirma, y la paciente decide realizar un aborto terapéu-

Bibliografía

- Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2011; 9 Suppl 1: 226-35.
- Dedeken L, St-Louis J, Demers C, Meilleur C, Rivard GE. Postpartum acquired haemophilia: a single centre experience with rituximab. *Haemophilia* 2009; 15: 1166-8.
- Franchini M. Acquired hemophilia: update on diagnosis and treatment. *Recent Prog Med* 2011; 102: 286-9.

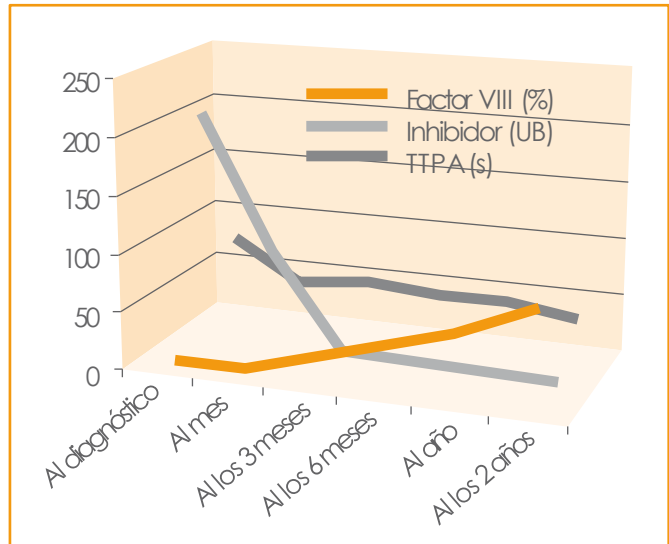


Figura 1

co por el importante riesgo materno-fetal. En ese momento, presenta una dosificación de FVIII:C del 7% y un título del inhibidor de 85 UB. Un mes después comienza a normalizarse la dosificación de FVIII y el TTPA, y a los 3 meses se negativiza el inhibidor (Figura 1).

Conclusiones

El diagnóstico precoz de la HA como una causa rara de hemorragia posparto es crucial, porque la administración de la terapia específica determina el pronóstico.

Generalmente, el cuadro aparece entre el primer y el cuarto mes posparto. En raras ocasiones se manifiesta en el embarazo o en el parto, asociándose en esos casos a graves metrorragias que pueden producir, asimismo, hemorragias en el neonato por transmisión transplacentaria del inhibidor.

La HA posparto tiene una evolución favorable, con un alto porcentaje de remisiones espontáneas. La mortalidad debida a la hemorragia se ha reportado entre el 12% y el 22%.

En algunos pacientes se asocia con enfermedades del colágeno, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, neoplasias y reacciones a drogas. Sin embargo, casi en el 50% de los casos no se determina un factor causal.

