

# Inhibidores contra los factores de la coagulación adquiridos espontáneamente: Hemofilia B adquirida

Claudia Lucía Sossa Melo, MD\*  
Sara Inés Jiménez Sanguino, MD\*†  
Pilar Rodríguez, BLC†

## Resumen

Los inhibidores adquiridos del factor IX son extremadamente raros. Un hombre de 70 años presentó sangrado profuso continuo luego de una cirugía ortopédica. Su PTT activado inicial fue 77.4 segundos (intervalo normal, 25-36) y su PT fue normal. La corrección del PTT activado expandido, resulta a favor del déficit del factor IX, confirmando el nivel de dicho factor 52%, con niveles normales de factor VIII. Esto fue realizado con plasma fresco congelado. Se presenta una revisión exhaustiva del tema. [Sossa Cl, Jiménez SI, Rodríguez P. Inhibidores contra los factores de la coagulación adquiridos espontáneamente: Hemofilia B adquirida. MEDUNAB 2003; 6(16): 36 - 38].

**Palabras clave:** Hemofilia b adquirida, factor IX, tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, tiempo de tromboplastina parcial cruzado

## Introducción

Las hemofilias adquiridas son de difícil reconocimiento y manejo, llegando a producir sangrados severos. Son pocos comunes, se encuentran registros de “1 caso por millón de habitantes por año”, siendo el déficit adquirido de factor VIII y los inhibidores adquiridos contra el factor IX extremadamente raros.

La mayoría de los individuos afectados son de edad avanzada y sin enfermedad de base, pero en los pacientes en los cuales se encuentra una patología asociada las más frecuentes son: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, asma, mieloma múltiple, linfomas, reacciones alérgicas, medicamentos y algunos tumores sólidos.<sup>1,2</sup>

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son los sangrados por mucosas, piel y formación de hematomas, con menos frecuencia la presencia de hemartrosis a diferencia de las hemofilias clásicas. El hallazgo de laboratorio más prominente es la prolongación del tiempo de tromboplas-

tina, que no se acorta al mezclarlo con plasma normal. Esta patología debe detectarse antes de iniciar el manejo, teniendo en cuenta que la administración de productos sanguíneos no indicados pueden agravar el sangrado.

## Descripción del caso

Paciente masculino de 70 años que presentó sangrado abundante, aproximadamente de 2.000 cc, durante un procedimiento quirúrgico ortopédico consistente en laminectomía bilateral lumbar L<sub>3-5</sub>, instrumentación transpedicular en L<sub>3</sub> y S<sub>1</sub>, con injertos óseos de cresta iliaca, el paciente requirió cuatro unidades de glóbulos rojos y 12.000 cc de cristaloides.

Antecedentes quirúrgicos: osteosíntesis de hombro derecho y apendicectomía 8 años atrás; herniorrafia inguinal derecha 6 años atrás; reemplazo total de cadera derecha 6 años atrás; microdiscoidectomía L<sub>4</sub> y L<sub>5</sub> izquierda por hernia discal 4 años atrás; fauquetomía y lente intraocular hacía 1 año. No presentó complicaciones hemorrágicas en estas cirugías previas.

Antecedentes familiares de hija fallecida por lupus eritematoso sistémico. Refirió al reinterrogatorio la aparición de equimosis espontáneas en los últimos 4 meses, sin sangrado por otros sitios.

Al examen físico se encontró gran hematoma de tejidos blandos y equimosis extensa sobre el área quirúrgica. Los resultados de laboratorio fueron APTT 77.4 s (normal 25-36), PT 10.2 s (N 10.7-16.6); hemoglobina 15.6 g/dl y hematocrito 45.2%, con MCV, MCH, MCHC y RDW normal; leucocitos 6.900 por mm<sup>3</sup>, neutrófilos 64%, linfocitos 26%, monocitos 7%, eosinófilos 3%, 251000 plaquetas /mm<sup>3</sup>. Un APTT realizado tres días antes de la cirugía fue de 35 s (N, 26 – 35) y PT de 12 s.

Durante el posquirúrgico inmediato, el APTT expandido se acortó de 48.9 s a 34.6 s (N 29.4), con la mezcla (1:1) con pool de plasma normal y a temperatura ambiente corrigió a 29.6 s con plasma envejecido y no corrigió con plasma adsorbido (APTT 163 s). Estos resultados fueron interpretados como probable déficit de factor IX, confir-

\* Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga; Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia.

† Banco de Sangre, Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dra. Sossa: Centro Médico CAL, piso 9, módulo 61, Bucaramanga, Santander; E-mail: claudiasossa@hotmail.com  
Artículo recibido: 15 de octubre de 2002; aceptado: 27 de enero de 2003.

mándose con la dosificación del nivel de factor IX, el cual fue de 52% (N 70-125%); el factor VIII era normal.

Con diagnóstico de hemofilia B leve, y sin disponibilidad de factor IX en el país, se hace manejo con plasma fresco congelado 10 cc/kg día. Al quinto día de tratamiento presenta hematoma en el lecho quirúrgico, asociado a síndrome radicular, necesitando reintervención, por lo cual se aumenta la dosis de plasma a 30 cc/kg. Los niveles de factor IX descienden progresivamente hasta 14%, el APTT cruzado (mezcla 50:50) se acorta pero no corrige pasando de 73 s a 56.4 s con incubación inmediata y a 58.4 s después de una incubación de 2 horas, lo cual muestra una prolongación de éste. No se pudo realizar la medición del nivel del inhibidor.

Con diagnóstico definitivo de Hemofilia B adquirida se suspende la infusión de plasma, se inicia manejo con ácido tranexámico 15 mg/kg cada 6 horas vía oral, hidrocortisona 10 mg/kg endovenoso al día por 3 días, seguido de prednisona 1mg/kg día y azatioprina 1 mg/kg día, lográndose mejoría clínica y acortamiento progresivo del APTT hasta un valor de 43.2 s (N, 25-36) 7 días posterior al inicio del tratamiento. Se continuó igual tratamiento por 4 meses, persistiendo el APTT prolongado, pero sin sangrado; 6 meses más tarde requiere retiro de material de osteosíntesis y su nivel de factor IX es de 6%, por lo que se inicia un nuevo ciclo de prednisona 1 mg/kg día y azatioprina 1 mg/kg día por 4 semanas, con lo que se logra un nivel del factor IX de 84%, 0.73 unidades Bethesda, por lo fue llevado a cirugía sin complicaciones hemorrágicas.

Se realizaron diferentes estudios encaminados a buscar una enfermedad autoinmune, enfermedad linfoproliferativa o tumor sólido, sin encontrarse patología de base, ni antecedentes farmacológicos de importancia.

## Discusión

Al igual que la mayoría de los pacientes con hemofilia adquirida, en nuestro paciente no se encontró ninguna enfermedad de base, excepto la edad avanzada. La hemofilia adquirida también ocurre en mujeres durante el puerperio, en quienes la historia natural es probablemente diferente con mayor tendencia a resoluciones espontáneas.<sup>3</sup>

Los pacientes con inhibidores adquiridos, los cuales son autoanticuerpos y en la mayoría de las veces son IgG, tienen más frecuentemente sangrados en los músculos y por mucosas más que por articulaciones como en los pacientes con hemofilia clásica; sin embargo, el sangrado puede ocurrir en cualquier otro sitio y posterior a procedimientos invasivos o cirugía.<sup>1,4</sup>

El hallazgo en el laboratorio de los anticuerpos contra el factor IX, es un tiempo de tromboplastina parcial (TTP) prolongado que debe ser distinguido de los déficit congénitos de factor IX y otras causas de TTP prolongado como

hemofilia A, la enfermedad de Von Willebrand, mediante el TTP cruzado, donde la adición de plasma normal a los plasmas con déficit de un factor corrigen el TTP y la adición de plasma normal a los plasmas con un inhibidor permanecen con un TTP prolongado. Estas pruebas se realizan inmediatamente se hacen las mezclas y también después de incubar a 37 grados centígrados, por 1 ó 2 horas para reconocer inhibidores débiles que requieren tiempo para inactivar los factores.<sup>2,5</sup>

Si el TTP cruzado sugiere la presencia de un inhibidor se debe realizar dosificación de factor VIII, factor IX, XI y factor de Von Willebrand. Para determinar cuál es el factor alterado, además de excluir un anticoagulante lúpico, debe hacerse una prueba Bethesda que establece el diagnóstico y cuantifica el inhibidor.

El diagnóstico es frecuentemente inadvertido y a menudo se transfunde plasma o crioprecipitados en grandes cantidades sin ser efectivos antes de hacer el diagnóstico. Esta conducta refleja inicial puede conllevar a estimular una respuesta inmune ananmésica y aumentar el potencial riesgo de infecciones asociadas a transfusiones.

Cuando se hace el diagnóstico de hemofilia adquirida, los objetivos del tratamiento son dos: el tratamiento del sangrado agudo y la eliminación del autoanticuerpo. El manejo del sangrado agudo puede orientarse según el título de inhibidores como para los inhibidores adquiridos contra el factor VIII y pueden ir desde desmopresina o factor IX recombinante para los títulos menores a 5 unidades bethesda y sin sangrado grave hasta el uso de factor VII recombinante, más agentes antifibrinolíticos o concentrados de complejo protrombínico, con o sin plasmaferesis o inmunoadsorción previa para los pacientes con títulos mayores de 30 unidades Bethesda y sangrado grave.<sup>1,2,6,7,10</sup> También ha sido usada la gammaglobulina en la fase aguda con disminución en los títulos del inhibidor en el 10 a 20% de los pacientes.<sup>10</sup>

Para la eliminación del autoanticuerpo se han utilizado diferentes medicamentos, una vez el diagnóstico del inhibidor, prednisona o su equivalente a 1mg/Kg puede ser de primera elección, en los pacientes con persistencia de los inhibidores se puede usar ciclofosfamida, azatioprina, vincristina, ciclosporina.<sup>2,8-10</sup>

Los criterios para considerar respuesta al tratamiento es un aumento a más del 20% del nivel del factor y sin sangrado.

En conclusión, se trata de un paciente en el que llama la atención la inicial corrección del APTT, lo cual puede presentarse en el caso de inhibidores a títulos bajos o inhibidores que reaccionan lentamente, los cuales pueden no ser detectados en los TTP cruzados que se realizan inmediatamente se hace la mezcla de los plasmas como en el TTP expandido hecho inicialmente, por lo cual se interpretó como déficit de un factor y se manejó como tal;

sin embargo, los antecedentes negativos para sangrado en las cirugías apoyaban el diagnóstico de un trastorno de coagulación adquirido y ante estas situaciones clínicas se deben realizar siempre las técnicas de laboratorio al alcance para la detección de inhibidores, por lo cual se recomienda hacer las pruebas de coagulación en mezclas de plasma del paciente y plasma de pool normal tanto en concentraciones iguales (1:1) como a otras concentraciones y realizar la prueba de coagulación respectiva después de incubar las mezclas de 0.5 a 2 horas .

La disminución progresiva del nivel del factor IX probablemente fue secundaria a la estimulación de la producción de anticuerpos por la exposición al plasma transfundido. Esto afirma la importancia de un diagnóstico preciso para evitar el uso de tratamientos que pueden empeorar el síndrome hemorrágico y poder ofrecer otras alternativas terapéuticas más específicas.

## Summary

*Inhibitors against the coagulation factors spontaneously acquired: Acquired B Hemophilia.* Spontaneously acquired inhibitors to factor IX, are extremely rare. A 70-year-old male, presented with major continuous post-orthopedic surgery bleeding. His initial APTT was 77.4 s (normal range, 25-36) and normal PT. Expanded APTT corrects, results in favor of deficit of factor IX, confirming the level of dose of IX factor: 52% (NR 70–125%) with normal factor VIII. It was realized with fresh frozen plasma, and by the fifth day of treatment, he presents a bruise in the surgery bed with radicular syndrome making necessary a new surgery, rising plasma doses and factor IX levels progressively falling to 14%, with APTT crossed (mix 50:50) no corrects. Plasma is suspended, it is started a handle with tranexamic acid, metilprednisolona followed by prednisone and azathioprina, resulting in clinical relief and a progressive APTT shortening. Like the majority of patients with acquired hemophilia, this did not have obvious underlying disease state. The existence of initial APTT

correction in this patient calls our attention , which can be present by plasma containing weaker or low-titre inhibitors that can not be detected if the mixture is assaying immediately as in here. This case could correspond to low-titre inhibitors where anti body production is likely to be stimulated by exposure to plasma containing human FIX antigen which explains the progressive lowering of factor IX, before the transfused plasma.

**Key words:** Acquired B Hemophilia, factor IX, hemofilia b adquirida, factor IX, expanded activated parcial tromboplastin time, crossed parcial tromboplastin time.

## Referencias

1. Aledort L, Green D, Teitel J. Unexpected bleeding disorders. *Hematology* 2001; 111: 306-21.
2. Feinstein D, Green D, Teitel J, Federici A, Goodnight S. Diagnosis and management of patients with spontaneously acquired inhibitors of coagulation. *Hematology* 1999; 107: 192-208.
3. Feinstein D. Inhibitors of blood Coagulation. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, McGlave P (eds). *Hematology. Basic principles and practice*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1968.
4. Stein D, Farley D, Ohler P, Costello P, Greenwood S, Vega R. Acquired factor IX in a patient without haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 284.
5. Kitchen ST, McCraw AN. Diagnosis of haemophilia and other bleeding disorders. *A laboratory manual*. World Federation of Hemophilia, 1992: 40-4 .
6. Jansen M, Schmaldienst S, Banyai S, et al. Treatment of coagulation inhibitors with extracorporeal immunoadsorption (Ig-Therasorb). *Br J Haematol* 2001; 112: 91-7.
7. Lusher JM. Inhibitor antibodies to factor VIII and factor IX: management. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26:179-88.
8. Arai M. Immune coagulation disorders (excluding antiphospholipid syndrome) *Rinsho Byori* 2001; 49:1000-4.
9. Boggio LN. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5:389-404.
10. Inhibitor Subcommittee of the Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Suggestion for the management of factor VIII inhibitors. *Haemophilia* 2000 ; 6:52-9.