

Hemofilia adquirida

J. MONTEAGUDO TERRÉS

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic. Barcelona

Epidemiología y diagnóstico

La hemofilia adquirida es una diátesis hemorrágica muy infrecuente, que consiste en la aparición de autoanticuerpos contra el factor VIII, y que presenta morbilidad y mortalidad altas. Aun cuando se considera que su incidencia puede estar infravalorada, la mayoría de autores estiman que se observa entre 1 y 4 pacientes/millón y año; la edad es asimismo un factor influyente, siendo mucho más infrecuente en la infancia (0,05 pacientes/millón y año) que en los casi 15 casos por millón y año descritos en ancianos^{1,2}.

Esta entidad nosológica se basa en la aparición de autoanticuerpos policlonales de tipo IgG (subclases 1 y 4, en la mayoría de los casos) que inhiben la función coagulante del factor VIII, actuando sobre los dominios C2, A2 y A3 de la molécula, con lo que interfieren su interacción con el factor IXa, los fosfolípidos y el factor von Willebrand. En su mayoría, son tiempo- y temperatura-dependientes, como ocurre con los aloanticuerpos que se observan en pacientes con hemofilia A, y en buena parte de ellos su cinética de acción es compleja (tipo 2)^{3,4}.

Aunque la eclosión de dichos anticuerpos procede de una alteración en los mecanismos de tolerancia inmune que regulan la respuesta al factor VIII, su mecanismo desencadenante no se halla elucidado en la actualidad. La hemofilia adquirida no se ha podido asociar a ninguna otra patología en aproximadamente la mitad de los casos; en los pacientes en los que se ha evidenciado una entidad predisponente, la mayor parte han sido relacionados con el puerperio, enfermedades autoinmunes y neoplásicas, así como con tratamientos farmacológicos⁵. En los últimos años, se está investigando adicionalmente una eventual predisposición genética a la aparición de anticuerpos anti-FVIII, todavía sin resultados concluyentes⁶.

Las manifestaciones clínicas son invariablemente hemorrágicas y, en gran parte, graves. Se han descrito multitud de localizaciones y de gravedad de las mismas, aunque su mayor frecuencia son las que afectan a los tejidos muscular y subcutáneo; mientras que topologías muy frecuentes en la hemofilia congénita, como es el caso de las hemartrosis, son aquí poco habituales. La preexistencia de un desencadenante (maniobra invasiva, rotura de fibras musculares) es habitual, aunque la magnitud de la hemorragia suele ser

desproporcionada, así como impredecible. Según diversos autores, la mortalidad observada abarca un rango de entre el 9 y el 22%⁵.

La coexistencia de dicha sintomatología con un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), así como la ausencia de antecedentes personales y familiares de diátesis hemorrágica, debe hacer sospechar poderosamente la aparición de un inhibidor contra algún o algunos de los factores relacionados con la antes llamada vía intrínseca de la hemostasia. En el despistaje subsiguiente de dicho inhibidor, debe asegurarse la inexistencia de otros artefactos. Los más habituales son atribuibles a la fase preanalítica (ausencia de fibrinógeno, presencia de heparina); una vez eliminados éstos, debe investigarse la presencia de un anticuerpo tipo lupus, aunque (salvo en algunas ocasiones en el síndrome antifosfolípido catastrófico) una clínica hemorrágica asociada suele descartar en la práctica la existencia de dicho anticuerpo.

Como se ha mencionado anteriormente, los inhibidores anti-FVIII suelen ser (todos los alo- y la mayoría de autoanticuerpos) tiempo- y temperatura-dependientes. En la práctica urgente de laboratorio, la simple mezcla del plasma del paciente con plasma normal arrojará un resultado erróneo de corrección del TTPA; cualquier incubación con plasma normal, desde la mencionada hasta la técnicamente más correcta (dosificación de la actividad, según las técnicas 'Bethesda' e incluso 'Nijmegen'), deben realizarse a 37 °C y con una duración de ≥ 2 horas. Es desde luego aconsejable, siempre que el laboratorio reúna las condiciones adecuadas, la dosificación, tanto del FVIII como del eventual inhibidor. En inhibidores de título elevado, el FVIII es indetectable. No obstante, la existencia de trazas de FVIII detectable residual en el plasma no descarta necesariamente presencia de actividad inhibitoria; existen inhibidores de bajo título (incluso de < 1 unidad Bethesda) que condicionan clínica hemorrágica, incluso grave^{4,5}.

Tratamiento

Tratamiento de la hemorragia

Una mayor o menor agresividad terapéutica va a depender, obviamente, de la gravedad de la hemorra-

gia, bien por criterio cuantitativo, bien por las características del tejido u órgano implicado. Los casos con hemorragias leves o moderadas pueden beneficiarse de una serie de medidas conservadoras, desde la fisioterapia hasta los antifibrinolíticos, los cuales, y a menos que coexista en algún momento contraindicación formal, suelen recomendarse, inclusive en paralelo a tratamientos con rFVIIa, habiéndole atribuido algunos autores un efecto de incremento de la hemostasia clínica⁷ a las dosis habituales (p.ej., ácido tranexámico, 25 mg/kg cada 6-8 horas). La realización de cirugía u otras maniobras invasivas debe obedecer a indicaciones del todo imprescindibles. Algún autor ha utilizado la desmopresina en pacientes con bajo título y existencia de FVIIIc residual en la circulación.

En las situaciones en que no son aconsejables las medidas conservadoras, el tratamiento de la hemorragia en estos pacientes se basa en la administración por vía endovenosa de agentes capaces de producir generación de trombina, 'puenteando' el paso fisiológico que se halla inhibido por el anticuerpo. En la actualidad, existen dos concentrados con dicho efecto, el cual consiguen por mecanismos diferentes: los concentrados activados de complejo protrombínico (CAPP o FEIBA[®] -Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity-) y el factor VII activado (rFVIIa). No parece existir una predilección consensuada por una de estas opciones; es más, se ha sugerido el cambio de un agente al otro en caso de ineficacia del primero¹.

Los CAPP comenzaron a utilizarse a principios de la década de los setenta⁸, para el tratamiento de los episodios hemorrágicos en inhibidores anti-FVIIIc en la hemofilia A, sufriendo desde 1985 diversos procesos de inactivación viral. El FEIBA[®], único de estos concentrados existente en el mercado en el momento actual, procede del fraccionamiento del plasma humano, y está compuesto fundamentalmente por varios factores de la coagulación: protrombina y factores II, IX y X, en su mayor parte en su forma inactiva o de zimógeno, y factor VII, éste sobre todo en su forma activa (FVIIa); contiene asimismo trazas de FVIIIc y quininas, pero no de heparina.

Hay que manifestar que hoy por hoy no existe un test específico que pueda traducir la acción de los CAPP (al igual que sucede con el rFVIIa) ni, por tanto, correlacionar unos eventuales niveles circulantes con un efecto clínico determinado y, en consecuencia, su monitorización en la práctica⁹. Mediante la evaluación, directa o indirecta, de la generación de trombina (sea cual fuere la metodología utilizada), se ha estimado la vida media de dicho efecto en 4-7 horas, con un pico máximo a los 15-30 minutos¹⁰. El incremento en la formación de trombina es resultado de la aceleración de la generación del complejo protrombinasa en la superficie plaquetaria promovida por los facto-

res activados del concentrado, fundamentalmente el Xa. Los niveles de trombina conseguidos a las dosis habitualmente utilizadas, no obstante, no alcanzan a mantener los fisiológicos¹¹, con independencia de la consecución del efecto clínico deseado.

Los datos procedentes de los distintos estudios de eficacia, si bien existe una gran heterogeneidad (incluso en las pautas utilizadas de dosificación), varían desde un 64% a un 96%, referidos a la yugulación de un episodio hemorrágico en pacientes de hemofilia A con inhibidor^{12,13}. Si no se sobrepasa la dosis de 200 U/kg/día y, aun cuando se evidencien niveles de dímero D por encima de la normalidad, ello no traduce necesariamente una coagulopatía de consumo; de hecho, la cifra de efectos adversos trombóticos en general se halla alrededor de 4 por cada 100.000 infusiones de concentrado^{14,15}.

El factor VII activado es de origen recombinante (rFVIIa, NovoSeven[®]). Se halla disponible en el mercado desde hace más de una década, bajo las indicaciones aprobadas a día de hoy por las autoridades sanitarias: inhibidores anti-FVIII y anti-FIX, déficit congénito de factor VII y trombostenia de Glanzmann con anticuerpos anti-GPIIb/IIIa o anti-HLA resistentes a transfusión plaquetaria.

Por lo que respecta al mecanismo de acción del rFVIIa a las dosis establecidas en los inicios de su utilización (90-120 µg/kg o 1,8 µg/mL circulantes), éste forma un complejo con el factor tisular (TF), activando directamente al factor X en la superficie plaquetaria (con lo que "ignora" los pasos dependientes de los factores VIIIa y IXa) e incrementando la formación de trombina en los lugares de lesión vascular; esto es, allí donde ocurre exposición de TF a la circulación^{16,17}.

No existe actualmente una dosis estándar ampliamente refrendada por los diversos expertos. A las dosificaciones iniciales antes descritas, se les han añadido otras pautas que se han basado en el hecho de que la generación de trombina no se normalizase por debajo de concentraciones de aproximadamente 180-200 µg/kg infundidas¹⁸, mientras que mejoraba considerablemente a dosis mayores. Este hecho llevaba a hipotetizar que en este caso el coágulo de fibrina sería más resistente a la degradación^{16,19}. Adicionalmente, su corta vida media (2,3 horas) y su aclaramiento constituyen un factor más, en una buena parte de los pacientes tratados con dosis de 90 µg/kg, que determina, según algunos autores, que no se consiga la hemostasia clínica hasta la segunda o la tercera dosis.

Como ya ocurrió en el caso de las CAPP, los estudios sobre seguridad y eficacia se fundamentan en gran medida en los pacientes con hemofilias. Se han llevado a cabo estudios adicionales con dosificaciones de 270 µg/kg (unidosis) que han mostrado

también una excelente eficacia⁽²⁰⁾, aunque los estudios comparativos con otras pautas no han resultado del todo concluyentes. Tampoco se han demostrado diferencias en cuanto a la seguridad de una u otra alternativa²¹. La EMEA aprobó en marzo de 2007 la utilización de la dosis mencionada, en régimen de monodosis, para el tratamiento de hemorragias leves y moderadas en pacientes hemofílicos con inhibidor.

Finalmente, se están llevando a cabo investigaciones tendientes a mejorar el rendimiento del rFVIIa, alargando su vida media en la circulación (formulación con liposomas pegilados)²², o de variantes moleculares como el rFVIIa-NN1731²³, aún en fase de experimentación.

Erradicación del inhibidor

Los corticosteroides e inmunosupresores (ciclofosfamida y azatioprina) han sido ampliamente utilizados para esta indicación en la mayoría de casos. Lamentablemente, no existe ninguna pauta establecida, ni en las dosis, ni en la eventual combinación de los fármacos. No obstante, en un metaanálisis realizado por el grupo del Hospital Universitario La Paz de Madrid, se sugiere una mayor eficacia de la ciclofosfamida sobre la prednisona en cuanto a la erradicación del inhibidor, aunque no mejora la supervivencia²⁴. Los resultados de los tratamientos con inmunoglobulinas (IG) sólo han conseguido mostrar cierta eficacia en la erradicación de inhibidores de bajo título². Existe un protocolo que ha utilizado una combinación con ciclofosfamida, prednisona, IG, inmunoadsorción e infusión de dosis elevadas de FVIII con buenos resultados, aunque difícilmente aplicable en un número considerable de centros²⁵. Hay poca información sobre los resultados de la inmunoadsorción y plasmaféresis en estos pacientes.

En los últimos años se han reportado resultados esperanzadores con el rituximab, utilizado originariamente para el tratamiento de una parte de síndromes linfoproliferativos CD20+. Este anticuerpo monoclonal quimérico viene siendo utilizado en multitud de trastornos autoinmunes con resultados dispares, e incluso existen algunos casos que han conseguido erradicar temporalmente aloanticuerpos anti-FVIII en hemofilia congénita. Más recientemente, se han postulado terapias combinadas de rituximab e inmunosupresores según las titulaciones del anticuerpo^{5,26}. Para avanzar en el conocimiento y tratar de homogeneizar las actitudes terapéuticas, hay depositadas muchas esperanzas en el registro europeo EACH2 (European Acquired Haemophilia Registry-2), en el cual, en el momento de la remisión de este manuscrito, existen ya 512 pacientes incluidos.

Bibliografía

- Collins U, Budde J, Rand H, Federici AB, Kessler CM. Epidemiology and general guidelines of the management of acquired haemophilia and von Willebrand syndrome. *Haemophilia* 2008; 14 (Suppl 3): 49-55.
- Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. 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.
- Franchini M, Targher G, Manzato F, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 194-9.
- Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clin Chim Acta* 2008; 395: 14-8.
- Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008; 112: 250-5.
- Pavlova A, Díaz-Lacava A, Zeitler H, Satoguina J, Niemann B, Krause M, et al. Increased frequency of the CTLA-4 49 A/G polymorphism in patients with acquired haemophilia A compared to healthy controls. *Haemophilia* 2008; 14: 355-60.
- Schulman S, d'Oiron R, Martinowitz U, et al. Experiences with continuous infusion of recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9 (Suppl 1): 97-101.
- Kurczynski EM, Penner JA. Activated prothrombin concentrate for patients with factor VIII inhibitors. *N Engl J Med* 1974; 291: 164-7.
- Van Veen JJ, Gatt A, Makris M. Thrombin generation testing in routine clinical practice: are we there yet? *Brit J Haematol* 2008; 142: 889-903.
- Váradí K, Négrier C, Berntorp E, et al. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2374-80.
- Négrier C, Dargaud Y, Bordet JC. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 6): 48-53.
- Lusher JM, Shapiro SS, Palascak JE, Rao AV, Levine PH, Blatt PM. Efficacy of prothrombin-complex concentrates in hemophiliacs with antibodies to factor VIII: a multicenter therapeutic trial. *N Engl J Med* 1980; 21: 421-5.
- Sjamsodin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. A double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 1981; 305: 717-21.
- Gomperts ED. FEIBA safety and tolerability profile. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 5): 14-9.
- Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002; 8: 83-90.
- Hedner U. Mechanism of action, development and clinical experience of recombinant FVIIa. *J Biotechnol* 2006; 124: 747-57.
- Butenas S, Brummel KE, Branda RF, Paradis SG, Mann KG. Mechanism of factor VIIa-dependent coagulation in hemophilia blood. *Blood* 2002; 99: 923-30.
- Abshire TC. Dose optimisation of recombinant activated factor VII for control of mild to moderate bleeds in inhibitor patients: improved efficacy with higher dosing. *Semin Hematol* 2004; 41: 3-7.
- Wolberg AS, Allen GA, Monroe DM, Hedner U, Roberts HR, Hoffman M. High dose factor VIIa improves clot structure and stability in a model of haemophilia B. *Brit J Haematol* 2005; 131: 645-55.
- Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treat-

- ment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 367-71.
21. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia* 2007; 13: 451-61.
 22. Yatuv R, Dayan I, Carmel-Goren L, Robinson M, Aviv I, Goldenbergfurmanov M, et al. Enhancement of factor VIIa haemostatic efficacy by formulation with PEGylated liposomes. *Haemophilia* 2008; 14: 476-83.
 23. Brophy DF, Martin EJ, Nolte ME, Kuhn JG, Carr ME Jr. Effect of recombinant factor VIIa variant (NN1731) on platelet function, clot structure and force onset time in whole blood from healthy volunteers and haemophilia patients. *Haemophilia* 2007; 13: 533-41.
 24. Delgado J, Jiménez-Yuste V, Hernández-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and metaanalysis focused on therapy and prognostic factors. *Brit J Haematol* 2003; 121: 21-35.
 25. 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: 2287-93.
 26. Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004; 103: 4424-8.