

REPORTE DE CASO

Hemofilia adquirida A y B como manifestación inicial de linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Acquired Hemophilia A and B as an initial manifestation of Non-Hodgkin Lymphoma. Case report and literature review

Bonell Patiño^{a*}, Paola Omaña^b, Diana Otero^a, July Montoya^c

a. Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

b. Servicio de Medicina Interna - Hematología, Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR), Bogotá, D. C., Colombia

c. Departamento de Anestesia y reanimación, Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR), Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Bonell Patiño Correo electrónico: bonell32@hotmail.com

Recibido el 8 de octubre de 2018; aceptado el 26 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 29 de septiembre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Hemofilia adquirida;
Hemofilia A; Hemofilia
B; Linfoma

KEYWORDS:

Acquired Hemophilia;
Hemophilia A; Hemo-
philia B; Lymphoma

Resumen

La hemofilia adquirida es una complicación rara y potencialmente fatal en pacientes con neoplasias hematológicas (desórdenes linfoproliferativos) o tumores sólidos. Presentamos una paciente de 75 años de sexo femenino con antecedente de hipertensión arterial y anemia ferropénica que ingresa a urgencias por cuadro de dolor abdominal generalizado tipo cólico, asociado a episodios eméticos de contenido alimentario y deposiciones melénicas. Dentro de los estudios iniciales se encontraron: tiempos de coagulación prolongados, prueba de mezclas de aPTT con evidencia de anticoagulante circulante específico, factor IX, 0% y factor VIII, 0% con inhibidores de factor VIII y IX en 180 UB y 130 UB respectivamente. Se consideró que la paciente cursaba con hemofilia adquirida A y B con realización de estudios de extensión diagnosticándose linfoma no Hodgkin marginal esplénico.

Abstract

Acquired hemophilia is a potentially fatal rare complication of patients with hematological malignancies (usually lymphoproliferative disorders) or solid tumors. We report a 75-year female patient with a history of arterial hypertension and iron deficiency anemia. Log in to the emergency department complaining of generalized cramping abdominal pain associated with emetic episodes and melenic stools. In initial studies found prothrombin time (PT) 19 seconds control: 11 seconds, INR 1.8 and activated partial thromboplastin time (aPTT) 45 seconds, control: 29 seconds. Mixing aPTT study with normal plasma was performed suggesting specific anticoagulation factor. Other tests were performed: Factor IX 0%, factor VIII and 0%. Factor VIII inhibitor: 180 UB, factor IX inhibitor: 130 UB. It was considered acquired hemophilia A and B and was studying with extension studies found a splenic marginal non Hodgkin lymphoma.

Introducción

La hemofilia adquirida es una condición rara que se debe a la producción de autoanticuerpos contra uno o más factores de coagulación, predomina en la vida adulta e inactiva el factor VIII o IX. Se diferencia de la hemofilia clásica que es causada por la deficiencia de factor VIII o de factor IX y se relaciona usualmente con problemas de sangrado, principalmente articular, en cualquier edad(1). La hemartrosis no es frecuente en la forma adquirida. Las manifestaciones típicas de la forma adquirida son el sangrado espontáneo subcutáneo, las hemorragias musculares profundas y los hematomas retroperitoneales, que representan la mayoría de eventos, sin embargo, también han sido reportados el sangrado de mucosas (gastrointestinal, pulmonar y urogenital) y el sangrado intracraneano (1,2).

La hemofilia adquirida está asociada a múltiples patologías como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, otras enfermedades autoinmunes, neoplasias hematológicas (usualmente desórdenes linfoproliferativos), tumores sólidos, embarazo e incluso reacciones medicamentosas (2-5).

Si bien la presentación clínica habitual de esta entidad es un evento hemorrágico, cerca del 10% de los pacientes presenta anomalías incidentales en reportes de laboratorio (habitualmente prolongación del aPTT (*activated Partial Thromboplastin Time*, por sus siglas en inglés)) y un 6% son diagnosticados sin presentar fenómenos de sangrado (2). Las hemorragias severas están asociadas a tasas de mortalidad que varían entre un 7% y un 22% (2, 6-11).

La mortalidad temprana, dentro de la primera semana del diagnóstico se presenta asociada al sangrado gastrointestinal o pulmonar, mientras que la mortalidad tardía está relacionada con la aparición de hematoma retroperitoneal o intracraneano (10).

Presentación del caso

Paciente de 75 años de sexo femenino con antecedente de hipertensión arterial, dislipidemia y anemia ferropénica que venía de manejo ambulatorio con metoprolol, losartatina, sulfato ferroso, ácido acetil salicílico y captopril, e ingresa al servicio de urgencias por cuadro clínico de 5 días de evolución consistente en dolor abdominal generalizado de intensidad moderada, tipo cólico, asociado a múltiples episodios de emesis y deposiciones melénicas abundantes. Al interrogarla, la paciente manifestó pérdida de peso de aproximadamente 10 kg en el último mes y elevación térmica no cuantificada sin referir un patrón específico de esta. Cuando ingresó al servicio de urgencias se encontró hipotensa y con tendencia a taquicardia. En el examen físico se encuentra esplenomegalia y palidez mucocutánea marcada.

Se realizaron paraclínicos (tabla 1) y se ordenó reanimación con cristaloides y transfusión de dos unidades de glóbulos rojos en el servicio de urgencias con lo que presentó una respuesta adecuada.

Fue valorada por Hematología considerando que, por el antecedente de anemia ferropénica poco claro, los síntomas B y las adenopatías abdominales asociadas a

Tabla 1. Paraclínicos de ingreso al servicio de urgencias

Hemograma	
Leucocitos	6.710 cel/uL
Neutrófilos	2.450 cel/uL
Linfocitos	2.910 cel/uL
Monocitos	1.210 cel / uL
Hemoglobina	7,71 g/dL
Hematocrito	24,4%
Volumen corpuscular medio	87 fL
Hemoglobina corpuscular media	27 pg
Plaquetas	118.000 cel/ uL
Bilirrubina total	0,5 mg/dL
Alanino aminotransferasa (ALT)	7 U/L
Aspartato aminotransferasa (AST)	19 ui/l
Nitrógeno ureico	19 mg/dl
Tiempo de protrombina (PT)	19 segundos / Control 11 segundos - INR: 1,8
Tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT)	45 segundos / Control 29 segundos
Ultrasonografía de abdomen	Bazo aumentado de tamaño con longitud cráneo caudal de 123 mm sin lesiones focales. Múltiples adenopatías peripancreáticas en el eje celiaco con diámetro en el eje corto de hasta 16 mm.

esplenomegalia, se debía estudiar un síndrome linfoproliferativo y realizar estudios adicionales (tabla 2).

Al no presentar nuevos episodios de sangrado, tener estabilidad hemodinámica sin anemia se realizaron estudios endoscópicos y de médula ósea bajo sedación sin indicación de terapia hemostática farmacológica. La esofagogastroduodenoscopia no evidenció estigmas de sangrado ni lesiones sugestivas de neoplasia. Se realizó aspirado y biopsia de médula ósea. Estos procedimientos no tuvieron complicaciones.

La biopsia de médula ósea reportó infiltración compatible con neoplasia linfoide B de célula pequeña sugestiva de linfoma de la zona marginal.

Tabla 2. Paraclínicos solicitados por Hematología

Fibrinógeno	274 mg/dL
Ferritina	13 ng/mL
Porcentaje de saturación de transferrina	18,8%
Transferrina	167 mg/dL
Hierro	44 ug/dL
Captación total de la transferrina (TIBC)	237 ug/dL
Albúmina	2,9 g/dL
Glucosa	97 mg/dL
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	33,38 uUI/mL
Anticoagulante lúpico	Positivo (veneno de víbora de Russel)
Anticardiolipinas - IgG e IgM	Negativo
Beta 2 microglobulina	3,9 mg/L
Anticuerpos antinucleares(ANAs)	Positivo 1/80
Prueba de mezclas de aPTT (diluciones)	Compatible con anticoagulante circulante específico
Factor VIII de la coagulación	1,3%
Factor IX de la coagulación	0%
Inhibidores de factor VIII	180 UB
Inhibidores de factor IX	130 UB
Alfa feto proteína	4,23
Ca125	22,8
Ca 19-9	< 2,0 UI/mL
Antígeno carcinoembrionario	3,65 ng/mL
Tomografía de abdomen contrastada	Importante crecimiento del hígado y el bazo, sin lograr identificar claramente la presencia de lesiones focales, engrosamiento difuso de las paredes del colon, especialmente de la región cecoascendente e incluso de la topografía del colon sigmoides y región anorrectal.
Esofagogastroduodenoscopia	Gastritis crónica corporo-atral. Sin estigmas de sangrado. No lesiones sugestivas de neoplasia.
Biopsia y aspirado de médula ósea	Celularidad del 80%. Grandes agregados linfoides de localización intertrabecular, constituidos predominantemente por células pequeñas y ocasionales células de mayor tamaño de localización central compatibles con células centrogerminales residuales.
<i>Inmunohistoquímica</i>	Agregados linfoides constituidos predominantemente por linfocitos B (CD20, PAX5) con coexpresión de Bcl2 e IgD. Se identifican además con CD20 frecuentes linfocitos B intersticiales. Hay escasas células centrogerminales inmunorreactivas para Bcl6 y con CD23 se observa trama dendrítica folicular residual. No hay coexpresión en la población B de CD5, CD10, CD23 ni CICLINA D1 y la población T acompañante es inmunorreactiva para CD3, CD5.

La citometría de flujo de médula ósea reportó 21% de población linfocítica B madura con expresión de CD19, CD20, Bcl2 cy, CD79b, IgM y CD45. No fue posible interpretar la expresión de cadenas ligeras lambda o kappa. La población T madura es de 15,1%. Se encuentra 49% de población mielocítica madura y 4,5% de población monocítica.

Posteriormente, dado la persistencia de prolongación del aPTT, se consideró realizar prueba de mezclas de aPTT (diluciones) con plasma normal en el que no se obtuvo corrección del aPTT y se sugirió la presencia de anticoagulante circulante específico (aPTT calculado en prueba de mezclas: 45 segundos, con control de 29 segundos. El valor de las diluciones a 50/50 fue de 38 segundos. Al incubar durante 2 horas, el valor de dilución 50/50 fue esta vez de 42 segundos. El cálculo del índice de Rosner fue del 20%). El PT (*prothrombin time*) también se encontraba prolongado, sin embargo, con el resultado de la prueba de mezclas de aPTT, en la que se sugería fuertemente déficit de factor, no se consideró pertinente realizar más estudios basados en el resultado del PT.

Con estos resultados se decidió realizar medición de niveles de factores plasmáticos. Al evidenciar que estaban por debajo de valor normal se decide repetir nuevamente para su confirmación y se obtiene 0% de factor IX y 0% de factor VIII. Ante la sospecha de presencia de inhibidores, se realizaron pruebas para inhibidor de factor VIII y factor IX, que resultaron positivos y así se confirmó el diagnóstico de hemofilia adquirida A y B.

Teniendo en cuenta el riesgo de sangrado presente en esta paciente, se difirió la realización de colonoscopia bajo sedación solicitada por hallazgos en TAC de abdomen contrastado y se consideró realizarla dependiendo de la respuesta a quimioterapia en la reevaluación intermedia y la evolución de los inhibidores. Se consideró a la paciente como candidata, por edad y carga tumoral, para administración de quimioterapia R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) y se inició con una prefase RICOVER60 (vincristina + prednisona).

La paciente presentó una adecuada evolución clínica, por lo que se dio egreso hospitalario continuando ciclos de quimioterapia de forma ambulatoria con protocolo R-CVP. Se realizó seguimiento de nivel de factores VIII y IX como de sus inhibidores. Control a los 7 días de iniciada quimioterapia: factor IX 1,4%; factor VIII 2,7% e Inhibidor factor IX 7,0 UB. Control a los 60 días: factor IX 16,7%; factor VIII: 18,8%. Control a los 150 días: inhibidor de factor VIII 3,10 UB y factor IX 1,4 UB (figs. 1 y 2).

Discusión

La hemofilia adquirida es una condición clínica rara que se presenta como consecuencia de la producción de autoanticuerpos en la vida adulta, los cuales inactivan el factor VIII. Las manifestaciones clínicas características en la forma adquirida son la púrpura cutánea extensa y las hemorragias internas, la hemartrosis no es una característica prominente. A diferencia de la hemofilia clásica, la forma adquirida puede afectar tanto a hombres como a mujeres y la explicación para un patrón de sangrado

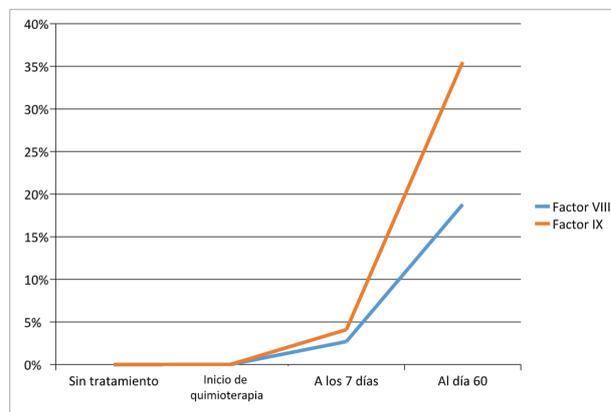


Figura 1. Control de factor VIII y factor IX. Reportado en porcentaje.

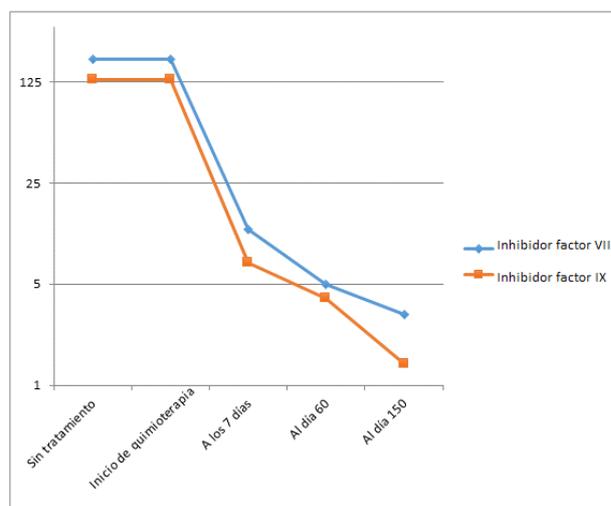


Figura 2. Control de Inhibidores de factor VIII y factor IX. Reportado en unidades Bethesda.

completamente diferente es aún desconocida y no existe deterioro de la función plaquetaria. Hay una asociación con condiciones autoinmunes, enfermedades neoplásicas, algunos medicamentos además de presentarse durante el embarazo y después del parto. En aproximadamente la mitad de los casos no existe una causa subyacente obvia y por lo tanto se denomina idiopática (1).

Es por este motivo que la presentación de casos es importante para el conocimiento de este desorden entre las diferentes disciplinas asociadas al cuidado de la salud, ya que no existen estudios con grandes poblaciones que caractericen este tipo de trastornos en nuestro país.

La presentación clínica de la hemofilia adquirida es diversa y puede variar ampliamente llegando a ser un hallazgo incidental de un aPTT prolongado o presentarse como una hemorragia amenazante para la vida. Es llamativo en este caso clínico la presentación con sangrado gastrointestinal asociado a inestabilidad hemodinámica que se autodelimita sin la aparición de lesiones mucocutáneas, con un aPTT prolongado menos de dos veces el

control, lo que subestimó la posibilidad de considerar inicialmente el sangrado digestivo como consecuencia de un trastorno hemorrágico atípico como la hemofilia adquirida, a tal grado que permitió (dado la evolución clínica favorable), la realización del procedimiento endoscópico y la biopsia de médula ósea sin requerir terapia hemostática y aun así no presentar complicaciones.

Las manifestaciones hemorrágicas típicas de la hemofilia adquirida son el sangrado espontáneo subcutáneo, las hemorragias musculares profundas y los hematomas retroperitoneales que representan la mayoría de eventos, sin embargo, el sangrado de mucosas (gastrointestinal, pulmonar y urogenital) así como el sangrado intracraneano, epistaxis o hemorragia postparto también han sido reportadas (2,3).

La hemofilia adquirida es mucho más rara que la forma hereditaria, afectando cerca de 2 a 4 personas por cada millón de la población general y típicamente se presenta en edades medias de la vida y en pacientes mayores. Tiene una distribución bimodal en cuanto a la edad, con un primer pico en la segunda a tercera década de la vida. Este pico se debe principalmente a la presentación en embarazo, postparto y por enfermedades autoinmunes; el segundo pico se encuentra entre los 65 y 85 años y está más asociada a neoplasias (1,12).

Si bien la paciente mencionada en el caso presentado se encuentra en la edad descrita para el segundo pico de presentación, es llamativo el antecedente mencionado de anemia ferropénica para el que venía en suplencia con sulfato ferroso. Existe una asociación descrita de hemofilia adquirida con la presentación de síndrome anémico crónico en pacientes mayores, siendo la anemia el punto de partida para el estudio de trastorno adquirido, asociado al hallazgo de aPTT prolongado (10).

El hallazgo de laboratorio más frecuente en la hemofilia adquirida es la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT) y un nivel de factor VIII bajo. El tiempo de trombina y protrombina son normales, así como el recuento y la función plaquetaria. La prueba de mezclas puede ser usada para demostrar la presencia de un inhibidor del factor VIII (1).

La prueba de mezclas de aPTT con plasma normal ayuda a explicar la causa de un aPTT prolongado diferenciándolo entre una deficiencia de un factor de coagulación o la presencia de un inhibidor. En este tipo de estudio, el plasma del paciente es mezclado con un pool de plasma normal en una relación de 1:1 y la prueba de aPTT es repetida. Existen dos resultados posibles: que exista una corrección en el tiempo de coagulación (aPTT se acorta acercándose al rango de referencia o control) el cual sugiere déficit de uno o más factores de coagulación o que exista una inhibición de la coagulación (persiste prolongado o existe un mínimo acortamiento en el tiempo con respecto al control). La inhibición de la coagulación sugiere que uno o más factores están siendo afectados por la presencia de un inhibidor (13).

Los inhibidores pueden clasificarse en las siguientes categorías:

- Medicamentos: heparinas o anticoagulantes.
- Inhibidores específicos: son anticuerpos contra los epítopes funcionales de un factor de la coagulación específico.
- Inhibidores inespecíficos: son inmunoglobulinas que interrumpen el proceso normal de hemostasia *in vitro*, alterando la actividad coagulante de los factores en una o varias vías de la coagulación, por ejemplo, el anticoagulante lúpico, el cual es un anticuerpo dirigido contra los complejos de proteína-fosfolípido (13,14).

El criterio usado para definir si existe corrección o no en una prueba de mezclas de aPTT se puede calcular con el índice de Rosner = $[(aPTT \text{ mezcla } (1:1) - aPTT \text{ control}) / aPTT \text{ paciente}] \times 100$. Se considera que el aPTT se habrá corregido si el valor es inferior al 12%. Por otra parte, no se considera corrección si el valor es superior al 15% sugiriendo la presencia de un inhibidor. Existe también una zona de incertidumbre entre el 12 y el 15% (14,15).

En el caso presentado existe la simultaneidad del anticoagulante lúpico y el diagnóstico de inhibidores específicos adquiridos, lo que torna complicada la interpretación de la prueba de mezclas, ya que los dos son procesos autoinmunes. Sin embargo, varias aproximaciones pueden realizarse para hacer diagnóstico diferencial. Clínicamente evaluar en pacientes asintomáticos para sangrado y que presentan historial de fenómenos tromboembólicos la presencia de anticoagulante lúpico es factible ya que su efecto "anticoagulante" es únicamente visto *in vitro*, produciendo un efecto activador de la coagulación *in vivo* por ser anticuerpos con actividad antifosfolípido, siendo este el mecanismo de inhibición de la coagulación *in vitro*. Sin embargo, esta información clínica no está siempre disponible en los laboratorios de referencia, por lo que el personal de laboratorio podría pensar en la presencia de heparina o inhibidores directos de trombina como causante de aPTT prolongado en pacientes con trombosis. Es por esto que es pertinente asegurar la adecuada comunicación entre el personal de laboratorio y los clínicos, para una óptima correlación (13).

En caso de sospechar la presencia de un inhibidor específico, porque la clínica es de un paciente con fenómenos de sangrado mucocutáneo generalmente y al no existir un acortamiento en el aPTT en la prueba de mezclas, es mandatorio establecer la actividad de los factores de coagulación que intervienen en la vía intrínseca. El efecto de inhibición sobre la actividad del factor de coagulación se evidencia en la prueba de mezclas 1:1 entre el plasma del paciente y el pool de plasma normal, observándose una actividad menor a la esperada. La mejor forma de evaluar el comportamiento de la actividad de los factores es en más de dos diluciones progresivas del plasma problema y el pool de plasma normal, ya que esto permite detectar un comportamiento paralelo o no del plasma problema comparado al pool de plasma normal. Cuando son inhibidores específicos (en nuestro caso, inhibidores contra factor VIII y IX) se consideran inmunoglobulinas de alta afinidad, por lo que los complejos antígeno-anticuerpo no se pueden di-

sociar por dilución. Por lo tanto, las curvas son paralelas a la curva del pool de plasma normal y no existe un aumento aparente de la actividad. Estas inmunoglobulinas inhiben de forma específica a un factor de coagulación, mientras que los inhibidores inespecíficos alteran la actividad coagulante de los factores vía intrínseca. Este efecto puede eliminarse por dilución, ya que no existe un paralelismo respecto a la curva del pool de plasma normal, estableciéndose un aumento aparente en la actividad cuando se diluye, lo cual contrasta con lo que sucede en el caso de inhibidor específico.

Existen inhibidores con un efecto que puede ser dinámico en tiempo y temperatura, mostrando mayor efecto en la interacción del anticuerpo en el plasma problema a 37 °C, siendo mayor el efecto en la inhibición de la actividad. Este efecto es exclusivo en los inhibidores del factor VIII por lo que también es necesario evaluar el aPTT después de la incubación de la mezcla durante al menos una hora a 37 °C, analizando su potenciación de la inhibición después de incubarse. Este efecto puede verse en algunos casos en presencia de anticoagulante lúpico solo en casos de alteración preanalítica como cambios de la acidez de la muestra que puede alterar la actividad específica de los factores de coagulación (14).

Por lo anteriormente expuesto, una prolongación del aPTT puede atribuirse a múltiples causas, existen varias que comprenden el proceso preanalítico, analítico y postanalítico. Entre las causas que comprenden el proceso preanalítico cabe mencionarse la contaminación con heparina en la muestra sanguínea (una situación que se presenta regularmente) o la degradación del factor VIII en la muestra recogida, como consecuencia de un inadecuado manejo de la muestra y retrasos en el procesamiento de la misma (muy común en las muestras de pacientes ambulatorios). Otra causa puede ser la alteración de la relación anticoagulante-sangre dentro del tubo de recolección de la muestra la cual debe ser de al menos 1:9. Es por esto que el primer paso ante un aPTT prolongado debe ser repetir la prueba para asegurar que los factores preanalíticos no han alterado los resultados. Entre las causas de alteración de las pruebas analíticas está la falta de conservación, la estandarización o la alteración de la acidez de la muestra e interferencia con anticoagulantes. Dentro de los postanalíticos, una interpretación errónea del índice de Roser sobre todo cuando se encuentran en el área gris entre 12% y 15%, o los casos superposición de anticoagulante lúpico (inespecíficos) e inhibidores específicos (13-16).

Bajo este contexto, se propone un algoritmo de aproximación al aPTT prolongado, basado en causas, alteraciones preanalíticas, analíticas, postanalíticas y presencia de inhibidores (o sin estos), ya sean específicos o inespecíficos (fig. 3).

El factor VIII tiene un dominio estructural de A1-a1-A2-B-a3-A3-C1-C2. En la hemofilia adquirida se desarrollan anticuerpos IgG1 e IgG4 contra epítopes del dominio A2, A3 y C2 llamados inhibidores de factor VIII. El mecanismo de acción del anticuerpo anti-factor VIII depende de la localización del epítipo blanco. Los anticuerpos anti A3 evitan la interacción del factor VIII con el factor IX. Los

anticuerpos anti C2 inhiben la unión del factor VIII a los fosfolípidos de membrana y al factor de Von Willebrand. Finalmente, los anticuerpos anti A2 y A3 interfieren con la interacción entre el factor VIII, el factor X y el factor IXa. Los anticuerpos son usualmente policlonales IgG4 (raramente IgM o IgA). La mayoría se fijan al dominio A2 (44-kD) y/o al dominio C2 (72-kD) del factor VIII, y no fijan el complemento (1, 17).

La reducción marcada en el factor VIII esta comúnmente acompañada por una reducción modesta de actividad de los factores IX, XI y XII, lo que puede generar la impresión que existe un inhibidor no específico. Este artefacto en el laboratorio es causado por la depleción del factor VIII relacionada con el inhibidor (4).

La presentación en nuestro caso evidencia depleción de niveles de factor VIII y IX. Se podría considerar inicialmente un probable artefacto o interferencia en el resultado de los niveles de factor IX, sin embargo, el reporte de títulos altos de inhibidor dirigido contra factor IX es atípico y confirmaría la presencia de anticuerpos contra este factor. Los inhibidores de factor IX, sin antecedente de hemofilia B es una entidad nosológica mucho más rara que aquella que afecta directamente el factor VIII. La mayoría de casos de hemofilia adquirida se debe a anticuerpos contra el factor VIII (hemofilia adquirida A). Existen pocos casos reportados hasta hoy de inhibidores de factor IX (hemofilia adquirida B). Los existentes son principalmente en niños, con cuadros de hematomas musculares. No obstante, la severidad de las manifestaciones hemorrágicas requiere de identificación rápida para administrar el tratamiento adecuado (18).

La historia natural de los inhibidores de factor IX es similar a los inhibidores de factor V. El rol de la terapia inmunosupresora en este contexto es incierto, pero un caso en pediatría demostró adecuada respuesta a la administración de IG endovenosa y dexametasona (19-22).

El tratamiento hemostático de primera línea es un agente *bypassing*: el factor VII (*Factor VIIaR*) recombinante activado y el complejo protrombínico activado o el complejo coagulante anti-inhibidor (FEIBA - *Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*), a pesar de ser igual de eficaces están asociados ambos a eventos trombóticos cuando son usados en hemofilia adquirida. La terapia inmunosupresora es utilizada de forma rutinaria y debe iniciarse de forma temprana cuando el diagnóstico de hemofilia adquirida se confirma. La combinación de esteroides y ciclofosfamida como terapia inmunosupresora puede inducir remisión en mayor proporción que los esteroides solos. Los datos actuales no sugieren que los resultados con rituximab sean mejores cuando se utiliza como agente único. La recaída es común (10-20%) en los primeros 6 meses después de suspendida la terapia inmunosupresora y los pacientes deben continuar regularmente un seguimiento (23).

El manejo específico de la hemofilia adquirida en este caso fue con inmunosupresión secundaria a la quimioterapia utilizada para el linfoma no Hodgkin de la zona marginal, la cual se consideró como causante del trastorno de la coagulación. Se dio un manejo inicial con prefase RICOVER60, que incluyó una dosis de vincristina de 1 mg

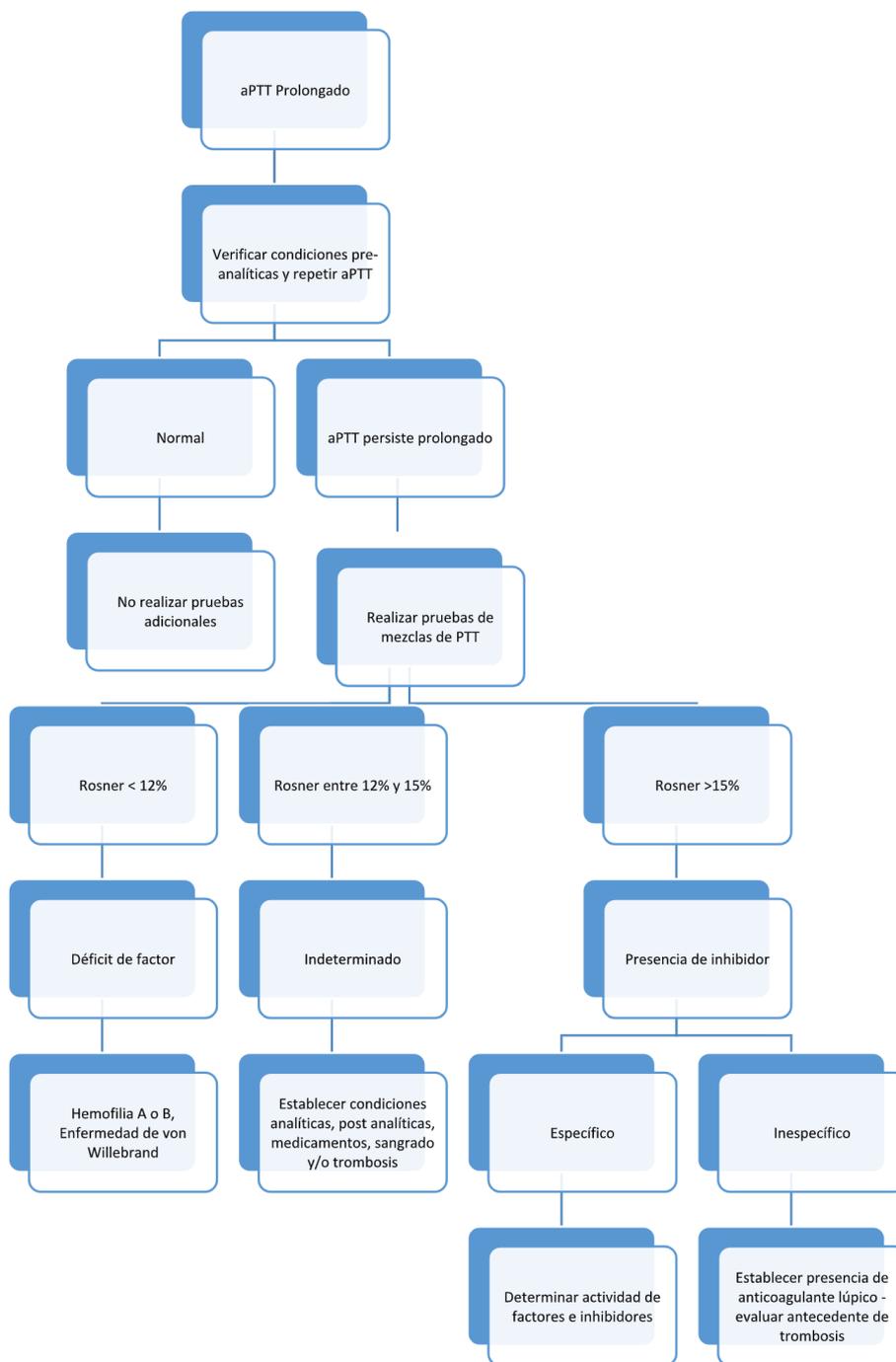


Figura 3. Algoritmo de aproximación a aPTT prolongado.

+ prednisona 100 mg día por 7 días. Posteriormente el protocolo R-CVP incluyó rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona por cinco días más. Se escogió este régimen ya que el esquema de quimioterapia contiene tres fármacos (rituximab, ciclofosfamida y prednisona) que han demostrado actividad inmunosupresora en la hemofilia adquirida, además de ser una terapia con buena actividad contra el linfoma no Hodgkin diagnosticado en esta paciente, ajustándose a la edad, las comorbilidades y la

funcionalidad para evitar eventos adversos sobre todo la cardiotoxicidad asociada a antraciclinas, como se puede presentar en otros protocolos como el R-CHOP.

Después de iniciada la terapia se evidenció una mejoría franca tanto del factor VIII como del factor IX, además de un descenso dramático del nivel de los inhibidores. La respuesta es muy difícil de establecer en esta paciente, ya que no cumple criterios de respuesta completa, definida como normalización de la actividad del factor VIII

(o en este caso también IX), con inhibidor indetectable, ni cumple por completo los criterios de respuesta parcial dado por el incremento del factor VIII > 30% y títulos de inhibidores < 5 UB, la tendencia tanto en la recuperación de los niveles de factor VIII y IX, como la disminución rápida de los títulos de inhibidores sugiere una muy buena respuesta a la terapia instaurada con el R-CVP, como algunas series lo reportan con tasas de respuesta completa de hasta un 94% (11,25,26).

Es importante anotar que existen dos tipos de reacción cinética en los inhibidores contra factores. Los tipo 1 o de cinética sencilla son inhibidores que neutralizan totalmente al factor y también a sí mismos. Este tipo de cinética es vista en los inhibidores de pacientes con hemofilia congénita bajo el contexto de producción de aloanticuerpos. Los inhibidores tipo 2 o de cinética compleja son vistos en casos de enfermedades autoinmunes (autoanticuerpos), como en el caso de la hemofilia adquirida. En este tipo de inhibidores, no existe una neutralización completa contra el factor y aún después de la reacción pueden conservar capacidad para inhibir más factor. Si bien, se podría detectar algún porcentaje de factor medible, aún en presencia de inhibidores, el paciente puede presentar sangrado profuso y masivo como si su nivel de factor fuera indetectable. La causa de esta presentación es desconocida aún (27).

Desafortunadamente, hubo pérdida del seguimiento de la paciente y fue imposible establecer la respuesta más allá del día 150. Hasta el momento del último contacto la paciente no había presentado nuevos episodios de sangrado y tenía muy buena tolerancia al protocolo y como única complicación presentó un episodio de infección de vías urinarias tratada ambulatoriamente.

En conclusión, la hemofilia adquirida es un trastorno raro secundario. La hemofilia adquirida A es más común que la B. Existen pocos reportes en la literatura que permitan caracterizar la población que padece de este trastorno, por lo que la publicación de casos permite la sensibilización al personal de salud para sospecharla, diagnosticarla y tratarla de forma temprana evitando complicaciones mayores al momento de la presentación.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación

La financiación de este reporte de caso corrió por cuenta propia de los autores.

Agradecimientos

Al equipo multidisciplinario que participó en la atención del paciente: Servicio de Urgencias, Gastroenterología, Cirugía general, Anestesiología, Patología. Al grupo de enfermería del Servicio de Hematología y a los pacientes que nos enseñan todos los días.

Bibliografía

- Giangrande P. Acquired Hemophilia. Revised edition. World Federation of Hemophilia. 2012;(38) [internet]. Available in: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1186.pdf>
- Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Hüth-Kuhne 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.
- Seethala S, Collins NP Jr, Comerchi G Jr. An Unusual Etiology for Elevation of Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) in SLE: Acquired Hemophilia and Lupus Anticoagulant. *Case Rep Hematol.* 2013;2013:521785.
- Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillière's Clin Haematol.* 1998;11(2):287-303.
- Reeves BN, Key NS. Acquired hemophilia in malignancy. *Thromb Res.* 2012;129 Suppl 1:S66-8.
- Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemos.* 1981;45(3):200-3.
- Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIIa: a multicentre study. *Thromb Haemos.* 1997;78(6):1463-7.
- Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA. A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clin Lab Haematol.* 2000;22(5):275-8.
- Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Bri J Haematol.* 2003;121(1):21-35.
- 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.
- Bitting 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(7):517-23.
- Seethala S, Barnes K, Corral J. Acquired factor VIII inhibitor: a rare etiology for bruisability and anemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2013;29(3):178-80.
- Kamal A, Tefleri A, Pruthi, R. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(7):864-73.
- Remotti L, Grosso SH, Ingrassia MF, Vera MP, Woods A, Sánchez-Luceros A, et al. Inhibidores adquiridos de la coagulación: enfoque diagnóstico y casos especiales. *Acta Bioquím Clin Latinoam.* 2016;50(2):291-301.
- Rosner E, Puzner R, Lusky A, Modan M, Many A. Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 1987; 57(2):144-7.
- Tcherniantchouk O, Laposata M, Marques MB. The isolated prolonged PTT. *Am J Hematol.* 2013;88(1):82-5.

17. Oh J, Lim Y, Jang MJ, Huh JY, Shima M, Oh D. Characterization of anti-factor VIII antibody in a patient with acquired hemophilia A. *Blood Res.* 2013;48(1):58-62.
18. Jedidi I, Hdiji S, Ajmi N, Makni F, Masmoudi S, Elloumi M, et al. Acquired haemophilia B: a case report and literature review. *Ann Biol Clin (Paris).* 2011;69(6):685-8.
19. Miller K, Neely JE, Krivit W, Edson JR. Spontaneously acquired factor IX inhibitor in a nonhemophiliac child. *J Pediatr.* 1978;93(2):232-4.
20. Mazzucconi MG, Peraino M, Bizzoni L, Bernasconi S, Luciani M, Rossi GD. Acquired inhibitor against factor IX in a child: successful treatment with high-dose immunoglobulin and dexamethasone. *Haemophilia.* 1999;5(2):132-4.
21. Largo R, Sigg P, von Felten A, Straub PW. Acquired factor-IX inhibitor in a nonhaemophilic patient with autoimmune disease. *Br J Haematol.* 1974;26(1):129-40.
22. Berman BW, McIntosh S, Clyne LP, Goldberg B, Lobel J, Komp DM. Spontaneously acquired Factor IX inhibitors in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1981;3(1):77-81.
23. Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:369-74.
24. Lian EC, Villar MJ, Noy LI, Ruiz-Dayao Z. Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Am J Hematol.* 2002;69(4):294-5.
25. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann HH, et al. Extracorporeal treatment for the acute and long-term outcome of patients with life-threatening acquired hemophilia. *Transfus Med Hemother.* 2012;39(4):264-70.
26. Kasper C. Diagnosis and Management of Inhibitors to Factors VIII and IX. An Introductory Discussion for Physicians. *Treatment of Hemophilia: World Federation of Hemophilia, 2004.*