

Hemofilia adquirida. Una causa rara de hemorragia obstétrica

RESUMEN

La hemofilia adquirida es una enfermedad autoinmunitaria rara; cerca de 7 a 14% de todos los casos ocurre en el periodo posparto en el que se desarrolla un autoanticuerpo dirigido contra el factor VIII, que se manifiesta con hemorragia clínicamente significativa. Se debe sospechar si hay un recuento plaquetario normal, tiempo de protrombina normal con prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado que no se corrige con plasma. El tratamiento de la hemofilia posparto tiene como objetivo disminuir la hemorragia para disminuir la morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: hemofilia adquirida, hemorragia obstétrica.

Denise N Benardete-Harari¹
Ana Gabriela Sánchez-Cárdenas²
Diego Meraz-Ávila³
Haiko Nellen-Hummel²
José Halabe-Cherem²

¹ Departamento de Ginecología y Obstetricia.

² Departamento de Medicina Interna.
Centro Médico ABC, México, DF.

³ Médico Ginecoobstetra y Uroginecólogo, Hospital Médica Sur Lomas.

Acquired hemophilia. A rare cause of obstetric hemorrhage

ABSTRACT

Acquired hemophilia is a rare autoimmune disease; about 7-14% of all cases occur in the postpartum period in which an auto antibody against factor VIII develops, presenting clinically with significant bleeding. Should be suspected if there is a normal platelet count, normal prothrombin time with prolongation of activated partial thromboplastin not corrected with plasma. The management of postpartum hemophilia aims to reduce bleeding to achieve a decrease of the mortality.

Key words: acquired hemophilia, obstetric hemorrhage.

Recibido: 30 de septiembre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

Correspondencia: Dra. Denise N Benardete Harari
Centro Médico ABC
Sur 136-116
01120 México, DF
dbh1714@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Benardete-Harari DN, Sánchez-Cárdenas AG, Meraz-Ávila D, Nellen-Hummel H, Halabe-Cherem J. Hemofilia adquirida. Una causa rara de hemorragia obstétrica. Med Int Méx 2015;31:174-180.

ANTECEDENTES

La hemofilia adquirida es una enfermedad autoinmunitaria rara, con incidencia de 0.2 a 1.9 por un millón de habitantes por año.¹⁻⁴ Cerca de 7 a 14% de estos casos ocurre en el periodo posparto.^{5,6}

Se manifiesta en pacientes previamente sanos que desarrollan un autoanticuerpo dirigido contra el factor VIII, lo que se manifiesta con hemorragia clínicamente significativa.¹

A diferencia de la hemofilia clásica, que predomina en hombres, la hemofilia adquirida afecta por igual a hombres y mujeres, es más frecuente en las mujeres jóvenes, debido a que una de las causas principales es el puerperio, mientras que en los hombres predomina en los mayores de 65 años.^{5,7}

Se asocia con enfermedades autoinmunitarias, neoplasias, embarazo, puerperio, enfermedades dermatológicas, infecciones y reacción a medicamentos; sin embargo, en aproximadamente 50% de los casos la causa subyacente no se identifica.^{1,7,8-13}

La tasa de asociación con el embarazo es de 2 a 21%.¹⁴ Ocurre con mayor frecuencia después del primer parto, en el registro EACH2 (*Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia registry*), en el que se evaluaron 42 mujeres, en 31 de ellas se asoció hemofilia adquirida con el primer embarazo (74%), 7 con el segundo (17%) y con el tercer y cuarto embarazo dos mujeres para cada uno (5%).¹⁵

Patogénesis

El factor VIII es una proteína con peso molecular de 265 kDa y su secuencia está compuesta de aminoácidos agrupados en dominios A1-A2-B

(cadenas pesadas)-A3 -C1-C2 (cadenas ligeras). Los dominios A2 y A3 tienen sitios de unión para el factor IXa, el dominio C2 se une al factor de von Willebrand y cohesiona el factor VIII a la membrana de fosfolípidos.^{3,7}

Los autoanticuerpos formados en la hemofilia adquirida son de la clase IgG, la mayor parte subclases IgG1 e IgG4, éstos están dirigidos contra los dominios A2, A3 y C2 de la molécula del factor VIII, interfiriendo con su unión al factor IXa, provocando subsecuentemente la desregulación de la unión del factor VIII con el factor de von Willebrand, dejando vulnerable al factor VIII a la degradación enzimática, lo que resulta en la inhibición de la actividad de ese factor, afectando la hemostasia secundaria efectuada por la unión del factor VIII con el factor de von Willebrand.^{1,7,16,17}

Las células T CD4⁺ juegan un papel importante en la respuesta humoral al factor VIII, ésta depende de una compleja interacción entre los subconjuntos de las células T CD4⁺, Th1 (estimula las células B para producir anticuerpos IgG1 e IgG2) y Th2 (estimula las células B para producir anticuerpos IgG4). El predominio de anticuerpos antifactor VIII Th2 correlaciona con una respuesta más intensa y títulos más altos de inhibidores, mientras que el predominio de Th1 correlaciona con mayor respuesta a la terapia inmunosupresora.^{7,18-20}

La combinación de factores ambientales y genéticos conlleva a falla en la tolerancia inmunitaria y causa el desarrollo de anticuerpos contra el factor VIII; ciertos HLA de clase II y polimorfismos de antígenos linfocitarios T citotóxicos (CTLA-4) se han observado con alta frecuencia.^{21,22}

Los defectos de la coagulación adquiridos pueden estar asociados con trombocitopenia o defectos en la hemostasia. Las principales causas son: trastornos relacionados con el embarazo (preeclampsia, síndrome HELLP, desprendimien-

to prematuro de placenta normoinsera, sepsis y hemorragias del sitio quirúrgico). El mecanismo se relaciona con hemodilución, insuficiencia hepática o coagulación intravascular diseminada.⁵

Entre las causas de hemorragia obstétrica está la atonía uterina, retención de restos placentarios, parto instrumentado, acretismo placentario y laceración del canal de parto. Las causas menos comunes son: alteraciones en la coagulación, como enfermedad de Von Willebrand y hemofilia congénita o adquirida A; se debe sospechar esta última si hay un recuento plaquetario normal, tiempo de protrombina normal con prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado que no se corrige con plasma.²³

En el embarazo existen diferentes cambios en la cascada de coagulación, las plaquetas y el sistema fibrinolítico.²⁴

Cambios en la coagulación durante el embarazo²⁵

Durante el embarazo se producen alteraciones en el proceso hemostático, lo que propicia la activación del sistema de coagulación. Durante la gestación se produce un estado de hipercoagulabilidad, por lo que se considera al embarazo una trombofilia adquirida.

Entre los cambios principales están: disminución del tono venoso, reducción del flujo sanguíneo, obstrucción mecánica del útero grávido, estasis venosa en los miembros inferiores por compresión de la vena cava inferior y del plexo venoso pélvico, así como aumento de prostaciclina, estrógenos y del óxido nítrico.²⁶

Cambios bioquímicos

1. Aumento de fibrinógeno.
2. Factores de la coagulación VII, VIII, IX, X y Von Willebrand (aumenta 1,000% la

actividad de estos factores). Se consideran marcadores de la activación de la coagulación ciertos complejos moleculares que se forman en este proceso, como aumento de complejos solubles de fibrina, complejos trombina-antitrombina junto con el incremento de los fragmentos de protrombina.^{25,27}

3. En el embarazo se han encontrado alteraciones en las moléculas inhibidoras de la coagulación, como proteína C y S, que son degradadores de fibrina sintetizadas en el hígado dependientes de vitamina K. La proteína C es activada por la trombomodulina, que provoca un cambio conformacional en la trombina, que activa la proteína C, misma que se une a su cofactor la proteína S e inactivan a los factores Va y VIIIa promoviendo la inhibición del activador del plasminógeno y finalmente fibrinólisis.²⁸
4. La precalicreína aumenta al doble respecto de las mujeres no gestantes y disminuye al inicio del trabajo de parto con aumento de calicreína.²⁹

Cambios en las plaquetas durante el embarazo^{25,30}

1. Aumento en la agregación plaquetaria.
2. Aumento en prostaciclina (PGI₂) sintetizadas en la pared vascular de vasos maternos y fetales, provocando antiagregación plaquetaria y vasodilatación.
3. Reducción de la respuesta de la adenilato ciclasa a partir del tercer mes de gestación, lo que condiciona disminución de AMP cíclico y promueve la activación plaquetaria que, a su vez, se debe al aumento de tromboglobulina y tromboxano a₂.³¹
4. Trombocitopenia idiopática debido a hemodilución y por plaquetopenia por consumo.

Entre los cambios en el mecanismo fibrinolítico encontramos:²⁵

1. Aumento en el inhibidor de activador del plasminógeno 1 y 2.
2. Disminución del activador tisular del plasminógeno.
3. Aumento del dímero D.

Todo esto contribuye a un estado de hipercoagulabilidad.

Cambios en la interfase útero-placentaria

Durante del proceso de invasión trofoblástica las arterias espirales reemplazan el subendotelio que es suplantado por las células citotrofoblásticas, estas células tienen escasa capacidad para lisar la fibrina por el aumento local de PAI 1 y 2 (inhibidor del activador del plasminógeno), lo que resulta en aumento en la coagulación, disminución de la actividad anticoagulante y disminución de fibrinólisis.³²

Cambios en el puerperio

Durante el puerperio mediano aumentan las concentraciones de plaquetas, disminuyen las de PAI 1, aumentan la antitrombina III y la proteína C y S, normalizándose para la quinta semana posparto.

En el puerperio tardío comienzan a normalizarse los factores de coagulación y fibrinólisis.

Consideraciones clínicas y diagnóstico

La hemofilia adquirida debe sospecharse en pacientes con inicio súbito de sangrado severo cuya causa no se detecta y que no tengan antecedente de hemorragias.¹

Las manifestaciones clínicas son hemorragias espontáneas en la piel, membranas mucosas,

músculos y tejidos blandos.⁷ Los casos de sangrado intracerebral son raros, en el registro EACH2 se informaron en cerca de 1.1%.³³

En las mujeres en el puerperio la media de intervalo entre el posparto y las manifestaciones iniciales de sangrado es de dos meses; sin embargo, pueden ocurrir tan pronto como en el puerperio inmediato hasta 12 meses después; las manifestaciones comunes son: sangrado de tejidos blandos, vaginal, equimosis, sangrado posoperatorio y raramente hemartrosis, en contraste con la hemofilia congénita, en la que la hemartrosis es un síntoma predominante.^{5,34,35}

La sospecha diagnóstica se confirma con la detección de las siguientes pruebas de laboratorio:

1. Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) prolongado que no se corrige con plasma normal.
2. Disminución de las concentraciones de factor VIII.
3. Anticuerpos antifactor VIII.

La anormalidad de laboratorio que se encuentra con mayor frecuencia es el hallazgo aislado de un TTPa prolongado, con tiempo de protrombina normal (en la ausencia de administración de anticoagulantes orales, enfermedades hepáticas, entre otras), tiempo de trombina normal y cuenta de plaquetas normal.

Es importante descartar inhibidores no específicos (anticoagulante lúpico o heparina), que pueden prolongar el TTPa. La vía más común para investigar más a fondo la causa de un TTPa prolongado y distinguir la deficiencia de un factor de la existencia de un inhibidor es realizando un estudio de corrección con plasma normal, que corregirá el TTPa a su valor normal si existe deficiencia del factor. Si existe inhibidor del factor VIII, éste será inhibido en el plasma normal y el TTPa no se corregirá.^{7,36-38}

Si el TTPa no es corregido en plasma, el siguiente paso a realizar es la determinación de los niveles de actividad del factor VIII, si ésta es baja, debe continuarse con la identificación del anticuerpo antifactor VIII; (inhibidor) de acuerdo con el método de Bethesda.^{39,40}

Los títulos de anticuerpo no están relacionados directamente con la severidad de los síntomas de sangrado o mortalidad, por lo que no se pueden utilizar como factor predictor, pero sí son útiles para realizar el seguimiento durante el tratamiento y medir la eficacia de la erradicación del inhibidor.³³

Tratamiento de la hemofilia adquirida

El tratamiento de la hemofilia posparto tiene como objetivo disminuir la hemorragia y aumentar las concentraciones de factor VIII, disminuir las del inhibidor del factor VIII y la producción de autoanticuerpos VIII.⁴¹

El tratamiento antihemorrágico de primera línea consiste en administrar concentrado de factor VIIa recombinante (90-120 g/kg cada tres horas)²⁵ y concentrado de complejo protombínico. Como alternativa se puede indicar plasmaféresis e inmunoadsorción extracorpórea.

Los concentrados de complejos de protombina son una combinación de factores de coagulación X y VII que regulan la vía intrínseca de la coagulación.

El tratamiento de primera línea se basa en la administración de los agentes con efecto *bypass* o regulador, el prototipo es el agente regulador del inhibidor del factor VIII (FEIBA),²⁸ 75 U/kg cada 8 a 12 horas,⁴² y el factor VIII activado recombinante que estimula la cascada de la coagulación. Se han descrito efectos secundarios

como infarto, trombosis o coagulación intravascular diseminada.

Si no se dispone de los tratamientos de primera línea, se administra el factor VIII porcino, pero su desventaja son las reacciones adversas, como alergias y anafilaxia.⁴³

Otra alternativa es la plasmaféresis o administración de concentrados de factor VIII humano a altas dosis en caso de baja respuesta a los fármacos anteriores.

El tratamiento dirigido a disminuir las concentraciones del inhibidor del factor VIII es con fármacos inmunosupresores, como corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, inmunoglobulina G intravenosa; la administración de vincristina, ciclosporina y mofetilmicofenolato ha producido buenos resultados.⁴¹ El tratamiento con prednisona y ciclofosfamida es de primera línea.⁴⁴

En pacientes resistentes se puede administrar rituximab (anti-CD20),⁴⁵ que es un antígeno de linfocitos B, produciendo eliminación selectiva de éstos mediante citotoxicidad celular y apoptosis.

Sin embargo, no se ha encontrado diferencia significativa al comparar la prednisona con ciclofosfamida o con rituximab.^{42,43,46} Cuando los tratamientos de primera línea fallan, el rituximab ha mostrado resultados prometedores, volviéndose un medicamento de primera línea.

Pronóstico

En la mayoría de los casos el inhibidor desaparece espontáneamente después de un periodo promedio de 30 meses, por lo que el pronóstico de la hemofilia adquirida posparto es bueno en comparación con el de otras formas de hemofilia

adquirida, y tiene las tasas de mortalidad más bajas (0.6%).^{7,47-50}

DISCUSIÓN

En este artículo pretendemos resaltar una causa rara de hemorragia obstétrica, que si se identifica oportunamente, el pronóstico puede ser muy alentador, porque si no se piensa en la misma, el médico tiende a reponer la pérdida sanguínea; incluso, muchas de estas pacientes terminan en histerectomía sin ceder la hemorragia. Reponer estas pérdidas puede exacerbar la producción de anticuerpos, con lo que se crea un círculo vicioso con aumento del sangrado que pone en riesgo la vida de la paciente. Por tanto, en el diagnóstico diferencial del sangrado posparto siempre debemos incluir a la hemofilia adquirida.

REFERENCIAS

- Massimo F, Giovanni T, et al. Acquired factor VIII inhibitors in oncohematology: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:194-199.
- Delgado J, Yimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121:21-35.
- Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5:389-404.
- Pruthi RK, Nichols WL. Autoimmune factor VIII inhibitors. *Curr Opin Hematol* 1999;6:314-322.
- Mytopher K, Dudebout J, Card R, Gilliland B. Teaching Case Report: Acquired hemophilia A presenting post partum. *CMAJ* 2007;177:339-340.
- Sedigheh Borna, Sedigheh Hantoushzadeh. Acquired hemophilia as a cause of primary postpartum hemorrhage. *Arch Iranian Med* 2007;10:107-110.
- Mulliez S, Vantilborgh A, Devreese K. Acquired hemophilia: a case report and review of the literature. *Int J Lab Hem* 2014;36:398-407.
- Yee TT, Pasi KJ, Lilley PA, Lee CA. Factor VIII inhibitors in haemophiliacs: a single-centre experience over 34 years, 1964-1997. *Br J Haematol* 1999;104:909-914.
- Baudo F, de Cataldo F. Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Haemophilia Register relevant to clinical practice. *BJOG* 2003;110:311-314.
- Meiklejohn DJ, Watson HG. Acquired haemophilia in association with organ-specific autoimmune disease. *Haemophilia* 2001;7:523-525.
- Sallah S, Nguen NP, Abdallah JM, Hanrahan LR. Acquired hemophilia in patients with hematologic malignancies. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:730-734.
- Hauser I, Lechner K. Solid tumors and factor VIII antibodies. *Thromb Haemost* 1999;82:1005-1007.
- Sallah S, Wan JY. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. *Cancer* 2001;91:1067-1074.
- Franchini M. Postpartum acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol* 2006;81:768-773.
- Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, et al. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG* 2012;119:1529-1537.
- Weston Smith SG, Revell P, Lawrie AS, Holland LJ, Savidge GF. The rapid development of an IgM inhibitor of porcine factor VIII in a patient with acquired haemophilia. *Br J Haematol* 1990;75:434-436.
- Carmona E, Aznar JA, Jorquera JI, Villanueva MJ, Sanchez-Cuenca JM. Detection of two different anti-factor VIII/von Willebrand factor antibodies of the IgA class in a hemophilic patient with a polyclonal factor VIII inhibitor of the IgG class. *Thromb Res* 1991;63:73-84.
- Reding MT. Immunological aspects of inhibitor development. *Haemophilia* 2006;12:30-36.
- Reding MT, Lei S, Lei H, Green D, et al. Distribution of Th1- and Th2-induced anti-factor VIII IgG subclasses in congenital and acquired hemophilia patients. *Thromb Haemost* 2002;88:568-575.
- Reding MT, Okita DK, Diethelm-Okita BM, Anderson TA, Conti-Fine BM. Human CD4+T-cell epitope repertoire on the C2 domain of coagulation factor VIII. *J Thromb Haemost* 2003;1:1777-1784.
- Oldenburg J, Zeitler H, Pavlova A. Genetic markers in acquired haemophilia. *Haemophilia* 2010;16:41-45.
- Pavlova A, Zeitler H, Scharrer I, Brackmann HH, Oldenburg J. HLA genotype in patients with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 2010;16:107-112.
- Karlsson H, Pérez C. Postpartum haemorrhage. *An Sist Sanit Navar* 2009;32:159-167.
- Almagro D. La hemostasia en el embarazo. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter* 2000;16:90-98.
- Baudo F. Acquired factor VIII inhibitors in pregnancy: data from the Italian Hemophilia Register relevant to clinical practice. *Int J Obstet Gynecol* 2003;110:311-314.
- Howland EJ, Palmer J, Lumley M, Keay SD. Acquired factor VIII inhibitors as a cause of primary postpartum hemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol* 2002;103:97-98.
- Astermark J, Donfield SM, Di Michele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia com-

- plicated by an inhibitor: the FEIBA novoseven comparative (FENOC) study. *Blood* 2007;109:546-551.
28. Buseri F, Jeremiah Z, Kalio F. Influence and gestation period on some coagulation parameters among Nigerian antenatal women. *Res J Med Science* 2008;2:275-281.
29. Djelmis J, Ivanisevic M, Kurjak A, Mayer D. Hemostatic problems before, during and after delivery. *J Perinat Med* 2001;29:241-246.
30. Norris L. Blood coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:369-383.
31. Uchikova E, Ledjev I. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119:185-188.
32. Conte G, Figueroa G, Aravena P, Gonzáles N, Araos D, Cuneo M. Hemofilia adquirida tratada con anti-CD20, un anticuerpo antilinfocito B. *Rev Méd Chil* 2011;139:357-361.
33. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012;10:622-631.
34. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *Am J Hematol* 1998;59:1-4.
35. Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2006;432-437.
36. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94:566-575.
37. Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A, Ingerslev J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010;3:161.
38. Lossing TS, Kasper CK, Feinstein DI. Detection of factor VIII inhibitors with the partial thromboplastin time. *Blood* 1977;49:793-797.
39. Pruthi RK, Nichols WL. Autoimmune factor VIII inhibitors. *Curr Opin Hematol* 1999;6:314-322.
40. Ma AD, Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;1:432-437.
41. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Postpartum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995;73:1-5.
42. Del Valle Rubido C y col. Hemofilia A adquirida posparto: guía de diagnóstico y tratamiento a raíz de un caso clínico. *Prog Obstet Ginecol* 2014.
43. Cabezas-Poblet M, Pérez-García R, Argiz-Muñiz A, Quintero-Méndez Y. Hemofilia adquirida en el postparto. Presentación de un caso. *Rev Finlay* 2012;2.
44. Michiels JJ. Acquired hemophilia A in women postpartum: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6:82-86.
45. García J, Vela J, García A, et al. Respuesta a largo plazo con rituximab en una paciente con hemofilia adquirida. *Rev Invest Clin* 2011;63:210-212.
46. García-Chavez J, Majluf-Cruz A, Montiel-Cervantes L, García-Ruiz Esparza M, Vela-Ojeda J. Rituximab therapy for chronic and refractory immune thrombocytopenic purpura: a long-term follow-up analysis. *Ann Hematol* 2007;86:871-877.
47. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, 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;109:1870-1877.
48. Tay L, Duncan E, Singhal D, Al-Qunfoidi R, et al. Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:769-777.
49. Solymoss S. Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey. *Am J Hematol* 1998;59:1-4.
50. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995;73:1-5.