

# Hemofilia A adquirida: un diagnóstico de infarto

## *Acquired Hemophilia A: a heart attacking diagnosis*

Sandra B. Amado-Garzón<sup>1,2\*</sup> y Carlos A. Mejía-Gómez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

### Resumen

La hemofilia A adquirida es una entidad poco reportada y potencialmente fatal, que se asocia con la aparición de autoanticuerpos contra el factor VIII de la coagulación. Si bien puede estar subestimada, se calcula una incidencia aproximada de 1 a 1.5 casos por millón de habitantes con una mortalidad reportada entre el 9 y el 33%. Se manifiesta con equimosis extensas espontáneas y sangrado en mucosas, tracto gastrointestinal o en el periodo postparto. Se debe sospechar en adultos a partir de la cuarta década de la vida con sangrados espontáneos y un tiempo parcial de tromboplastina prolongado en ausencia de anticoagulante lúpico. Se reporta el caso de un adulto mayor con cardiopatía isquémica, en quien, en el contexto de un evento coronario agudo, se diagnosticó hemofilia A adquirida ante la presencia de sangrado subcutáneo extenso en cuello, con compresión de faringe y laringe que amenazó su vida representando un verdadero reto terapéutico.

**Palabras clave:** Hemofilia A adquirida. Factor VIII. Síndrome coronario agudo. Inhibidor de la coagulación.

### Abstract

Acquired hemophilia A is an underreported and potentially fatal entity that is associated with the formation of autoantibodies against coagulation factor VIII. Although it may be underestimated, the estimated incidence is between 1-1.5 cases per million people with a reported mortality between 9 and 33%<sup>2</sup>. It presents with extensive spontaneous ecchymosis, mucosal, gastrointestinal, or postpartum bleeding. It should be suspected in adults from the fourth decade of life with spontaneous bleeding and prolonged TPT in the absence of lupus anticoagulant. We report the case of an older adult with ischemic heart disease in the context of an acute coronary syndrome, who was diagnosed with acquired hemophilia A and presented with significant cervical subcutaneous bleeding with pharyngeal and laryngeal compression that threatened his life, constituting a real therapeutic challenge.

**Keywords:** Acquired hemophilia A. Factor VIII. Acute coronary syndrome. Coagulation inhibitors.

### Correspondencia:

\*Sandra B. Amado-Garzón

E-mail: amados@javeriana.edu.co

Fecha de recepción: 18-06-2020

Fecha de aceptación: 21-12-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000180

Disponible en internet: 08-11-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(4):507-512

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La hemofilia A adquirida es una enfermedad infrecuente, con una incidencia aproximada de 1 a 1.5 casos por millón de habitantes<sup>1</sup>. Se distribuye de forma bimodal, con un pico inicial de presentación en mujeres jóvenes durante el parto y el puerperio y un segundo pico en adultos mayores frágiles o con condiciones comórbidas<sup>2</sup>. En ocasiones su aparición se asocia a enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico; a neoplasias sólidas, como próstata y pulmón, y hematológicas; no obstante, más del 50% de los casos se consideran idiopáticos<sup>3</sup>. Esta condición tiene una alta tasa de mortalidad, entre un 9 y un 33%, lo que enfatiza la importancia de estar familiarizado con su diagnóstico y tratamiento<sup>2</sup>.

La patogénesis de esta condición no se conoce por completo. Se plantea una susceptibilidad genética asociada a los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) DRB1\*16 y DQB1\*0502, que predisponen a inmunorreactividad anómala de linfocitos T<sup>1</sup>. Lo anterior, asociado a factores ambientales, condiciona la generación de autoanticuerpos IgG policlonales de tipo IgG1 e IgG4 dirigidos principalmente contra el dominio C2 del factor VIII de la coagulación<sup>4</sup>, que, al unirse a este, interfieren en su interacción con el factor de Von Willebrand alterando los niveles circulantes disponibles e impidiendo su unión a los fosfolípidos de la membrana plaquetaria<sup>3</sup>.

Los hallazgos clínicos más frecuentes son equimosis extensas en varias zonas corporales, sangrado en tejidos blandos, retroperitoneal, mucosa oral, gastrointestinal y en el tracto genitourinario; rara vez genera sangrado intracraneal o intraarticular<sup>2</sup>. El diagnóstico se confirma midiendo la actividad del factor VIII y los niveles del anticuerpo circulante, lo cual debe dirigir el proceso diagnóstico a descartar la existencia de neoplasias o autoinmunidad asociada; sin embargo, hasta en la mitad de los pacientes no se detecta un desencadenante puntual<sup>1</sup>. Los pilares de manejo son el control del sangrado mediante agentes de bypass y la eliminación del anticuerpo circulante con fármacos inmunomoduladores<sup>5</sup>.

## Caso clínico

Paciente masculino de 74 años, con antecedente de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) en 2014, usuario de *stent* medicado (PROMUS Element®) en la arteria descendente anterior (ADA), quien consultó por cuadro de 15 días de

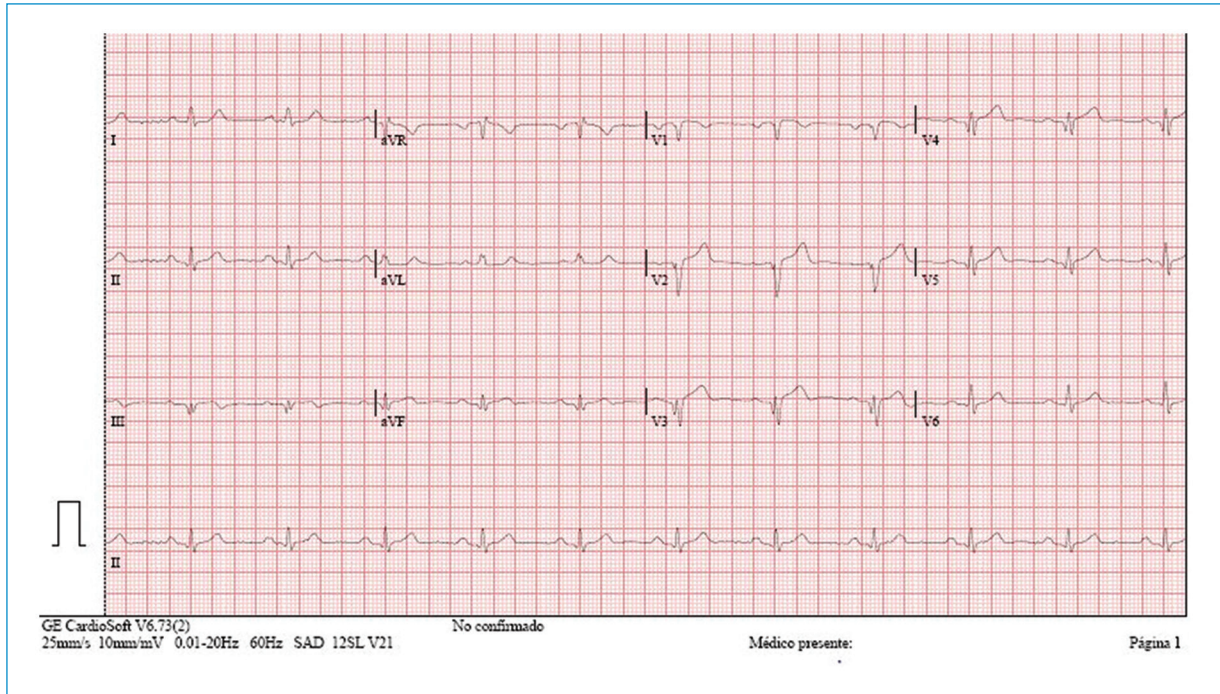
evolución de episodios interdiarios de hematoquecia y rectorragia moderada, agudizados 12 horas previo a su ingreso. Al mismo tiempo, refería aparición espontánea de equimosis en miembros inferiores, disfonía progresiva y disfagia orofaríngea leve para sólidos y líquidos. En la revisión por sistemas refería episodios ocasionales de deposiciones melénicas, el último seis meses atrás, clase funcional I.

Al examen físico de ingreso presentaba palidez mucocutánea, estabilidad de signos vitales, signos de sobrecarga hídrica dados por edema de extremidades e ingurgitación yugular grado I y la auscultación cardíaca y pulmonar sin hallazgos positivos. Llamaba la atención área de equimosis extensa en miembros superiores y en cuello.

El electrocardiograma (ECG) inicial mostraba ritmo sinusal, posible crecimiento auricular izquierdo y onda de necrosis anteroseptal sin signos de lesión o isquemia aguda (Fig. 1), y la radiografía de tórax fue normal. El hemograma reflejaba anemia normocítica normocrómica homogénea con Hb de 8.1 mg/dl con línea blanca y plaquetaria normal, creatinina, electrolitos, química y función hepática sin alteraciones y troponina negativa. El tiempo parcial de tromboplastina (TPT) estaba prolongado y persistía tras la prueba de mezcla (2.2 veces sobre el control), por lo que, si bien sin clínica de autoinmunidad, como estudio complementario se solicitaron anticuerpos antinucleares, antifosfolípidos y anticoagulante lúpico (ACL), los cuales fueron negativos. Se realizó reserva de hemoderivados y se decidió avanzar en estudio de posible deficiencia de factores con medición de actividad de los factores VIII y IX.

Se consideró, así mismo, cuadro de hemorragia gastrointestinal con anemización secundaria, que pudo favorecer la descompensación aguda de su falla cardíaca. La esofagogastroduodenoscopia detectó una malformación vascular (de Dieulafoy) en el antro que se manejó con escleroterapia y argón plasma. La colonoscopia mostró enfermedad hemorroidal interna severa sin sangrado activo. Se dejó manejo con inhibidor de la bomba de protones, sin nuevos episodios de sangrado.

Durante la observación clínica al día siguiente el paciente presentó cuadro de dolor torácico típico asociado a cambios en el ECG dados por ritmo de fibrilación auricular con frecuencia cardíaca de 100/min. Se tomó nueva troponina I con hallazgo de curva positiva y hemograma de control que evidenció anemización con Hb de 6.4 g/dl. Fue llevado a la unidad de cuidados intensivos considerándose posible infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) GRACE 186, vs. infarto tipo 2 facilitado por anemia. Adicionalmente,



**Figura 1.** Electrocardiograma. Ritmo sinusal, posible crecimiento auricular izquierdo, onda de necrosis anterior y septal; trastorno de la conducción intraventricular en DIII.

se observó aumento en la extensión del área de equimosis, con empeoramiento de la disfonía. Se hizo manejo transfusional y seguimiento para mantener niveles de Hb por encima de 9 g/dl y si bien se indicó realización de arteriografía coronaria, ante el componente de sangrado activo en conjunto con hematología y hemodinamia, se difirió procedimiento, así como el inicio de antiagregante plaquetario dual; recibió el resto de tratamiento que incluyó estatina de alta intensidad, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueador. El ecocardiograma mostró hipocinesia severa anteroseptal con función biventricular preservada; FEVI del 55%, válvula mitral y aórtica con esclerosis e insuficiencia leve y aurícula izquierda dilatada con volumen de 40 ml/m<sup>2</sup> SC.

Fue llevado a nasofibrolaringoscopia en la cual se evidenció hematoma con abombamiento de la pared posterior de la faringe, aparente desplazamiento anterior del aritenoides y disminución del diámetro anteroposterior de la glotis, por lo que se definió intubación orotraqueal hasta asegurar estabilidad del sangrado.

Se documentó deficiencia moderada de la actividad del factor VIII (2.5%) al igual que la presencia de títulos bajos de inhibidor circulante (1.6 UB/ml), confirmando así el diagnóstico de hemofilia A adquirida (Tabla 1). Se inició manejo con concentrado de complejo de

protrombina activado (CCPa o FEIBA, por su sigla en inglés) a dosis baja (50 UI/kg), teniendo en cuenta el mayor riesgo trombótico asociado a dosis usuales. Adicionalmente, se dio manejo erradicador con prednisona y ciclofosfamida.

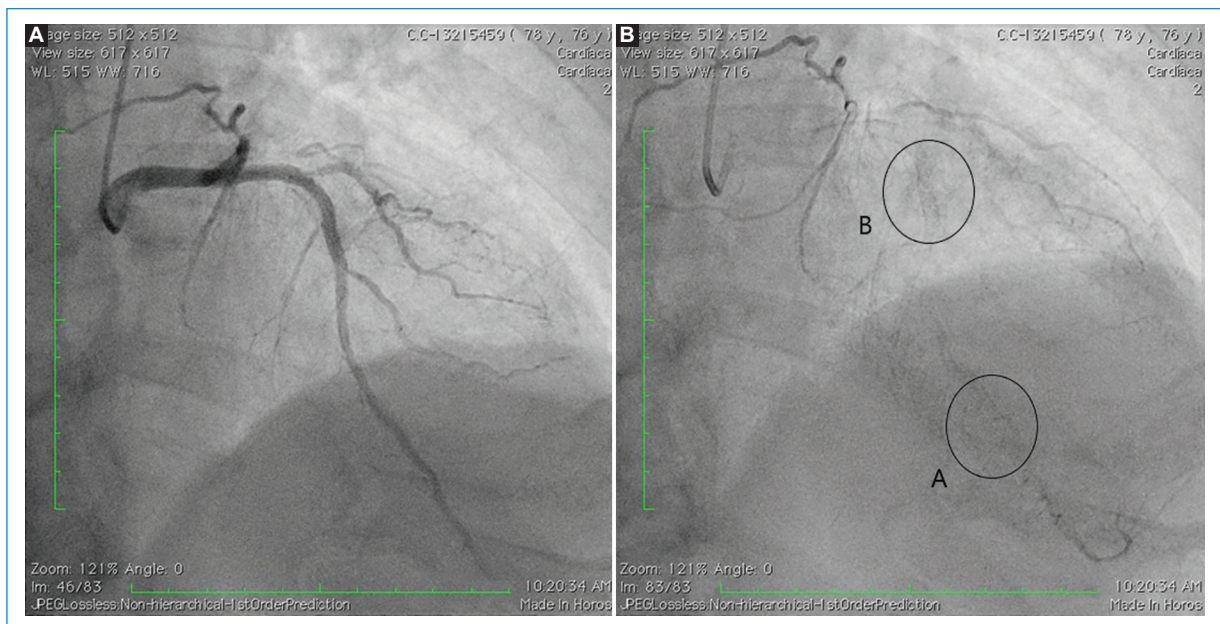
Se ampliaron estudios etiológicos con tomografía de tórax y abdomen contrastadas que descartaron la presencia de masas y antígeno prostático específico normal; por lo que, sumado a la ausencia de signos clínicos o paraclínicos de autoinmunidad, se consideró hemofilia A adquirida idiopática.

El paciente tuvo buena evolución clínica con resolución del cuadro de sangrado y compensación de la falla cardíaca, sin presencia de angina o equivalentes y logró una recuperación sostenida de actividad del factor VIII (27.5%) a los 25 días. Por estabilidad clínica se continuó manejo antiisquémico y ciclofosfamida con seguimiento cercano ambulatorio; una vez se consiguió un TPT normal de manera sostenida, se llevó a arteriografía coronaria encontrando: tronco de coronaria izquierda normal, estenosis del 90% del tercio medio de la ADA con evidencia de stent en tercio distal permeable, coronaria derecha dominante, vaso de 2.5 mm, con lesión crítica posterolateral del 80%. Se realizó implante de *stent* medicado Onyx® en cada uno de los



**Tabla 1.** Paraclínicos para el diagnóstico de hemofilia adquirida

TP paciente/control (INR)			TPT paciente/control		
12.7/11.3 (1.1)			64/28		
PTT preincubación					
Mezcla	Control normal (CN)	80% CN + 20% PC	50% CN + 50% PC	20% CN + 80% PC	Paciente (PC)
TPT	27.5	30.2	39.3	53.2	76.6
PTT posincubación de 2 horas a 37 °C					
Mezcla	Control normal (CN)	80% CN + 20% PC	50% CN + 50% PC	20% CN + 80% PC	Paciente (PC)
TPT	29.8	42.3	49.9	62.3	77.3
Actividad del FVIII			Actividad del FIX		
2.5%			65%		

**Figura 2.** Arteriografía coronaria. Proyección AP craneal, evidencia de arteria descendente anterior. **A:** stent medicado PROMUS Element® en tercio distal permeable. **B:** stent medicado Onyx® implantado en el tercio medio.

vasos afectados con flujo TIMI 3 (Fig. 2); se dejó manejo antiagregante plaquetario dual con aspirina y clopidogrel. Continúa en seguimiento multidisciplinario con buena evolución clínica.

## Discusión

Las coagulopatías adquiridas son poco frecuentes y similar al caso que se presenta, la literatura reporta que no se encuentra una causa específica hasta en

el 50% de los casos<sup>1</sup>. Entre las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes están los sangrados extensos en piel, tejidos blandos y tracto gastrointestinal<sup>3</sup>; por tanto, la presencia de estos en un paciente mayor sin coagulopatía previa, debe generar sospecha clínica.

El diagnóstico de esta entidad en el contexto de un paciente con cardiopatía isquémica, quien, además, presentó un evento coronario agudo, plantea un verdadero reto clínico en cuanto al manejo y al momento clave de los procedimientos a realizar, teniendo en

cuenta la posibilidad de empeorar el sangrado, con alto riesgo vital y ante la necesidad de manejo antiplaquetario y anticoagulante. En este paciente fue necesario diferir la arteriografía, el uso de antiagregación plaquetaria dual y anticoagulación inicial hasta la estabilización del cuadro hematológico. En casos de hemofilia no adquirida en pacientes con síndrome coronario agudo se ha descrito el manejo invasivo percutáneo sin aumento significativo del riesgo de sangrado u otros desenlaces adversos tras el uso de terapia antiagregante; algunos estudios han descrito, incluso, el uso exitoso de terapias biológicas, como emicizumab, en pacientes con sangrado grave. Sin embargo, en la literatura no se describe tal situación para casos de hemofilia adquirida<sup>6</sup>.

El abordaje diagnóstico parte de los tiempos de coagulación: tiempo de protrombina (TP) usualmente normal o ligeramente elevado y TPT prolongado. A paso seguido, se debe realizar un TPT cruzado para evaluar si hay o no corrección al mezclar el plasma del paciente con el de controles sanos<sup>1</sup>; si corrige, se debe pensar en deficiencia de algún factor, de lo contrario orienta a la presencia de un anticoagulante circulante<sup>7</sup> como el ACL y otros adquiridos, en este caso anticuerpos contra el factor VIII. Es de anotar que puede encontrarse la coexistencia de ambos anticuerpos<sup>2</sup>.

El diagnóstico se confirma midiendo la actividad residual de los factores VIII y IX (para la hemofilia A y B adquirida respectivamente) y la titulación de anticuerpos contra el factor por la metodología tradicional Bethesda, Oxford o la modificada (Nijmegen) con mayor sensibilidad<sup>2</sup>.

El manejo debe ser guiado por la clínica y se dirige al control hemostático y a la erradicación del inhibidor circulante; los niveles séricos del anticuerpo y la actividad residual del factor VIII tienen una mala correlación con la gravedad del cuadro<sup>8</sup>. En la actualidad, para el control hemostático como primera línea de manejo se dispone de factor VII activado recombinante (aFVIIr) a dosis de 90 mg/kg cada 2 a 6 horas, FEIBA 50 a 100 U/kg cada 8 a 12 horas y factor VIII porcino recombinante a dosis de 50 a 100 U/kg, con o sin el uso concomitante de ácido tranexámico<sup>5</sup>. Tanto el uso de aFVIIr, como de FEIBA, permiten el control al generar trombina de forma directa, mientras que el factor porcino se sobrepone a la acción del anticuerpo circulante recuperando la amplificación de la cascada de coagulación. En caso de no disponer de estas terapias se puede optar por suplencia exógena del factor requerido o

estimulación de la producción endógena mediante el uso de desmopresina<sup>2</sup>. Parte importante del control hemostático es evitar el uso de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, y minimizar la realización de procedimientos invasivos, lo que representa un verdadero reto para el manejo de pacientes como el del caso.

Para la erradicación del inhibidor circulante, se recomienda el uso combinado de esteroides como prednisona a dosis de 1 mg/kg/día y ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día), lográndose tasas de remisión hasta del 80%<sup>9</sup>. En caso de recaída tras la terapia o de tratarse de una mujer gestante, se tiene como alternativa el uso del antiCD20 rituximab (100-375 mg/m<sup>2</sup>/semana), que ha mostrado tasas similares de remisión y menor recaída<sup>2</sup>. La duración del tratamiento suele ser de 3 a 5 semanas; sin embargo, debe individualizarse en función del seguimiento paraclínico. Durante esta terapia debe hacerse vigilancia permanente de eventos infecciosos ya que son responsables de hasta el 10% de la morbilidad en estos pacientes<sup>2</sup>.

Respecto al manejo del síndrome coronario agudo, en pacientes que se encuentren con manifestaciones agudas de sangrado y presenten indicación absoluta para intervención coronaria percutánea primaria, se recomienda el abordaje radial, asociado con menor riesgo de sangrado y el uso de *stent* metálicos dado el menor requerimiento de antiagregación dual posprocedimiento<sup>10</sup>. Si la patología hematológica se encuentra controlada, o cuando ya se haya logrado su estabilización, se recomienda el uso de *stent* medicados asociados con menor tasa de restenosis intrastent<sup>11</sup>.

## Conclusión

La hemofilia adquirida es una entidad poco frecuente, que debe considerarse en adultos que presenten sangrados usualmente extensos y espontáneos en piel, tejidos blandos o mucosas. Se asocia a una alta tasa de mortalidad, por lo que es fundamental familiarizarse con su diagnóstico y tratamiento.

El manejo constituye un verdadero reto clínico, especialmente en pacientes con eventos coronarios agudos en quienes las terapias e intervenciones necesarias confieren un muy alto riesgo de sangrado. Es por ello que la conducta terapéutica debe ser individualizada, guiada por la situación clínica del paciente y dirigida por un equipo multidisciplinario en el que se sopesa,

de manera constante, el riesgo de sangrado frente al riesgo trombótico.

## Financiamiento

Los autores declaran que no existe financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Casas Patarroyo CP, Agudelo López CDP, Galvez K, Lagos Ibarra J, Martínez Rojas S, Ibatá Bernal L. Importancia de la orientación diagnóstica en hemofilia A adquirida. *Rev Med Chil.* 2019;147(3):334-41. DOI:10.4067/s0034-98872019000300334.
2. Mingot-Castellano ME, Núñez R, Rodríguez-Martorell FJ. Hemofilia adquirida: epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc).* 2017;148(7):314-22. DOI:10.1016/j.medcli.2016.11.030.
3. Franchini M, Lippi G. Acquired hemophilia A. *Adv Clin Chem.* 2011;54:71-80. DOI:10.1016/B978-0-12-387025-4.00003-0.
4. Weibert KE. hemofilia a adquirida seminars 2012. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(7):735-41.
5. Windyga J, Baran B, Odnoczek E, Buczman A, Drews K, Laudanski P, et al. Treatment guidelines for acquired hemophilia A. *Ginekol Pol.* 2019;90(6):353-64. DOI:10.5603/GP.2019.0063.
6. Fogarty PF, Mancuso ME, Kasthuri R, Bidlingmaier C, Chittur M, Gomez K, et al. Presentation and management of acute coronary syndromes among adult persons with haemophilia: Results of an international, retrospective, 10-year survey. *Haemophilia.* 2015;21(5):589-97. DOI:10.1111/hae.12652.
7. Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: An overview for clinical practice. *Eur J Haematol.* 2015;95:36-44. DOI:10.1111/ejh.12689.
8. Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020. DOI:10.3324/haematol.2019.230771.
9. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissinger CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017;92(7):695-705. DOI:10.1002/ajh.24777.
10. Routledge DJM, Fraser D, Thachil J, Nash MJ. Management of a myocardial infarction in a patient with classical acquired haemophilia patient in partial remission. *Haemophilia.* 2015;21(6):e494-6. DOI:10.1111/hae.12757.
11. Dane KE, Lindsley JP, Streiff MB, Moliterno AR, Khalid MK, Shanbhag S. Successful use of emicizumab in a patient with refractory acquired hemophilia A and acute coronary syndrome requiring percutaneous coronary intervention. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(3):420-3. DOI:10.1002/rth2.12201.