

## MUJER DE 91 AÑOS QUE ACUDE A URGENCIAS POR APARICIÓN DE HEMATOMAS TRAS CAÍDA CASUAL

**Salvador Orient Navarro.**

Área de Hematología y Hemostasia. Laboratorio de Referencia de Catalunya.

### EXPOSICIÓN DEL CASO

**Historia clínica:** Mujer de 91 años, viuda, independiente para las actividades básicas de la vida cotidiana, con antecedentes de hipertensión arterial tratada con tiazidas y ARA-II, además de fibrilación auricular paroxística en tratamiento con amiodarona y warfarina. Acude a urgencias por malestar general tras caída casual en su domicilio 3 semanas atrás, con la aparición posterior de un hematoma torácico. Desde la caída la familia explica un deterioro físico progresivo con episodios de desorientación.

**Exploración física urgencias:** se observó un hematoma cutáneo en proceso de resolución en región torácica anterior que se extendía a ambas mamas y tumoraciones supramamarias (derecha mayor que izquierda) duras, bien delimitadas, no dolorosas a la palpación.

En **analítica inicial** de urgencias destacó una función renal alterada, una función hepática normal, un tiempo de protrombina (TP) ligeramente alargado, un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) alargado. En el hemograma (hemograma 1) a destacar una anemia normocítica junto a una cifra de leucocitos normales con una ligera neutrofilia.

Función renal		Función hepática		Coagulación básica	
Creatinina (0.5-1.2) mg/dL	Urea (10-50) mg/dL	AST (10-38) UI/L 37C	ALT (7-31) UI/L 37C	TP (0.8-1.2) ratio	TTPA (0.7-1.3) ratio
2.69	221	23	21	1.36	1.70

Hemograma 1									
Hematies (3.8-6) (x10 <sup>6</sup> µL)	Hemoglobina (11.8-15.3) (g/dL)	Hematocrito (37-47) (%)	VCM (82-98) (fL)	HCM (27-32) (pg)	MCHC (33-36) (g/dL)	ADE (12-16) (%)	Leucocitos (4-11) (x10 <sup>3</sup> µL)	Neutrofilos (2.5-8.2) (x10 <sup>3</sup> µL)	Plaquetas (150-450) (x10 <sup>3</sup> µL)
2.14	5.8	19.7	92.1	27.2	29.4	14.8	10.6	8.51	348

Dada la anemia severa, se le transfundieron 2 concentrados de hematíes, y se solicitó una nueva analítica, en la que se pudo comprobar el aumento de la hemoglobina después de la transfusión (hemograma 2).

Hemograma 2									
Hematíes (3.8-6) (x10 <sup>6</sup> µL)	Hemoglobina (11.8-15.3) (g/dL)	Hematocrito (37-47) (%)	VCM (82-98) (fL)	HCM (27-32) (pg)	MCHC (33-36) (g/dL)	ADE (12-16) (%)	Leucocitos (4-11) (x10 <sup>3</sup> µL)	Neutrófilos (2.5-8.2) (x10 <sup>3</sup> µL)	Plaquetas (150-450) (x10 <sup>3</sup> µL)
3.17	9.3	28.8	90.9	29.3	32.3	14.8	8.67	7.1	300

Ante los hallazgos clínicos y analíticos se ingresó a la paciente, retirando el tratamiento con warfarina e inicio de enoxaparina profiláctica y antiagregación con AAS.

En la **exploración física durante el ingreso** destacó un soplo eyectivo III/VI, multifocal predominante en foco mitral, una palidez mucocutánea marcada con sequedad de mucosas, y un hematoma en la región torácica anterior que afectaba a ambas mamas que se extendía hacia región dorsal bilateral hacia el abdomen.

En los días posteriores al ingreso apareció un nuevo hematoma cutáneo en región lumbar y otro gran hematoma que afectó a la totalidad de la extremidad superior izquierda, no doloroso, con pulsos presentes y con movilidad conservada. Junto a ello, apareció un tercer hematoma de gran tamaño en extremidad inferior derecha no a tensión. La paciente presentó nuevos descensos de la hemoglobina hasta valores de 5.7 g/dL por lo que se decidió realizar soporte transfusional hasta un total de 10 concentrados de hematíes (CH). Ante la persistencia del sangrado, se le retiró la enoxaparina y el ácido acetil salicílico (AAS).

Prueba	Analítica urgencias	Analítica urgencias post transfusion	Analítica al ingreso (4 días post llegada a urgencias)	Analítica control (5 días post llegada a urgencias)	Analítica control post transfusion
Hemoglobina g/dL	5.8	9.3	8.6	5.7	8.8
TP ratio	1.37	1.25		1.25	1.23
TTPA ratio	1.70	1.71		2.14	2.40
Tiempo Trombina ratio				1.21	
Tiempo Reptilasa ratio				0.88	
Test de Mezclas ratio (0.7-1.3)				1.8 (no corrige)	
Factor VIII (%) (50-150)				1%	

↑  
Transfusión  
2 CH

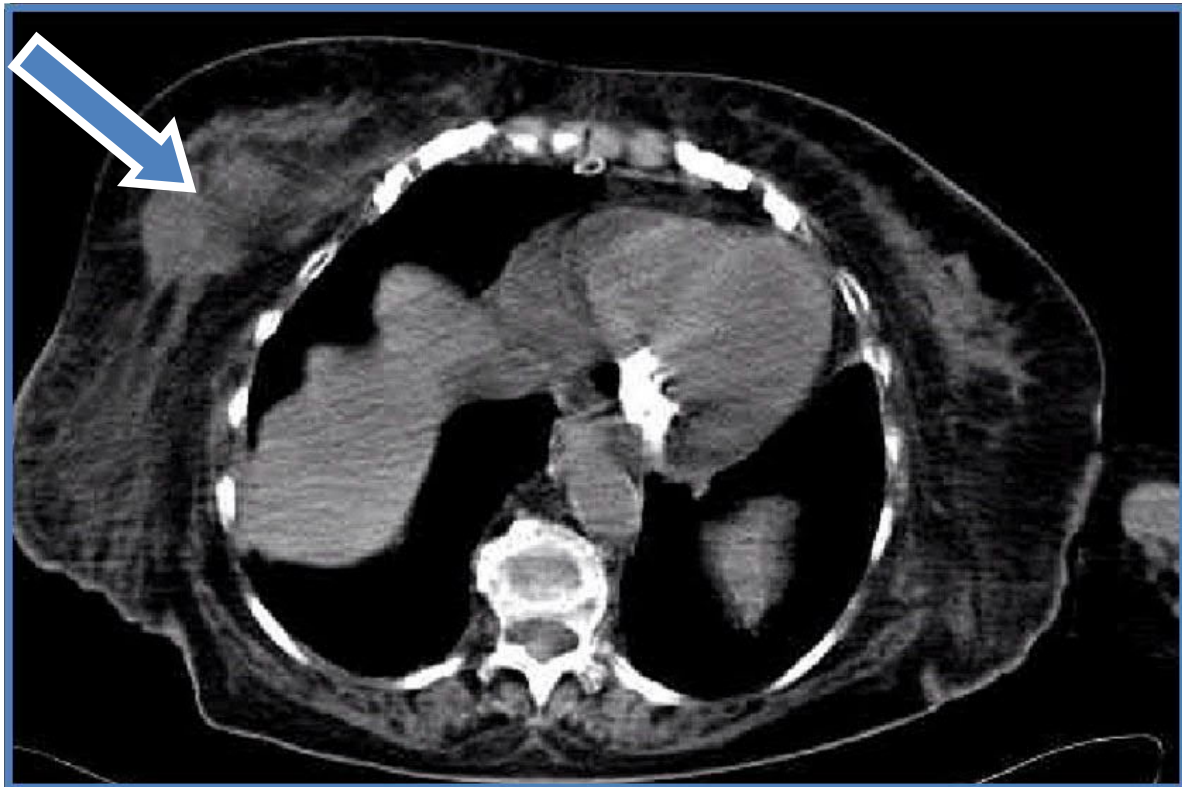
↑  
Aparición  
del primer  
hematoma

↑  
Aparición  
de nuevos  
hematomas

↑  
Transfusión  
CH

Dada la evolución del paciente en el ingreso se solicitaron las siguientes **exploraciones complementarias**:

TAC toraco-abdominal: destacó un hematoma de pared torácica derecha en plano muscular de ambos pectorales basalmente hiperdensa y con diámetros de 9 x 5.5 cm sugestiva de un gran hematoma muscular (Figura 1). Enfermedad diverticular en sigma sin signos de complicación. Severa ateromatosis del eje aortoiliaco.



**Figura 1:** TAC toraco-abdominal donde se objetiva un hematoma.

TAC abdomino-pélvico: destacó una asimetría en musculatura obturatriz con un discreto aumento de tamaño de la izquierda con respecto a la derecha, y que por su densidad puede corresponder a hematoma.

Analítica al ingreso: Función renal alterada con urea 186 mg/dL (10-50), creatinina 2.20 mg/dL (0.5-0.9) y filtrado glomerular (MDRD) 22 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. El resto de los parámetros bioquímicos fueron normales. Hemograma: Hb de 8,6 g/dL (11.8-15.3), hematocrito de 26.4 % (37-47), VCM 88.3 fL (82-98), leucocitos 7250/μL (4000-11000), neutrófilos 5650 μL (2500-8200), plaquetas 300000/μL (15000-450000).

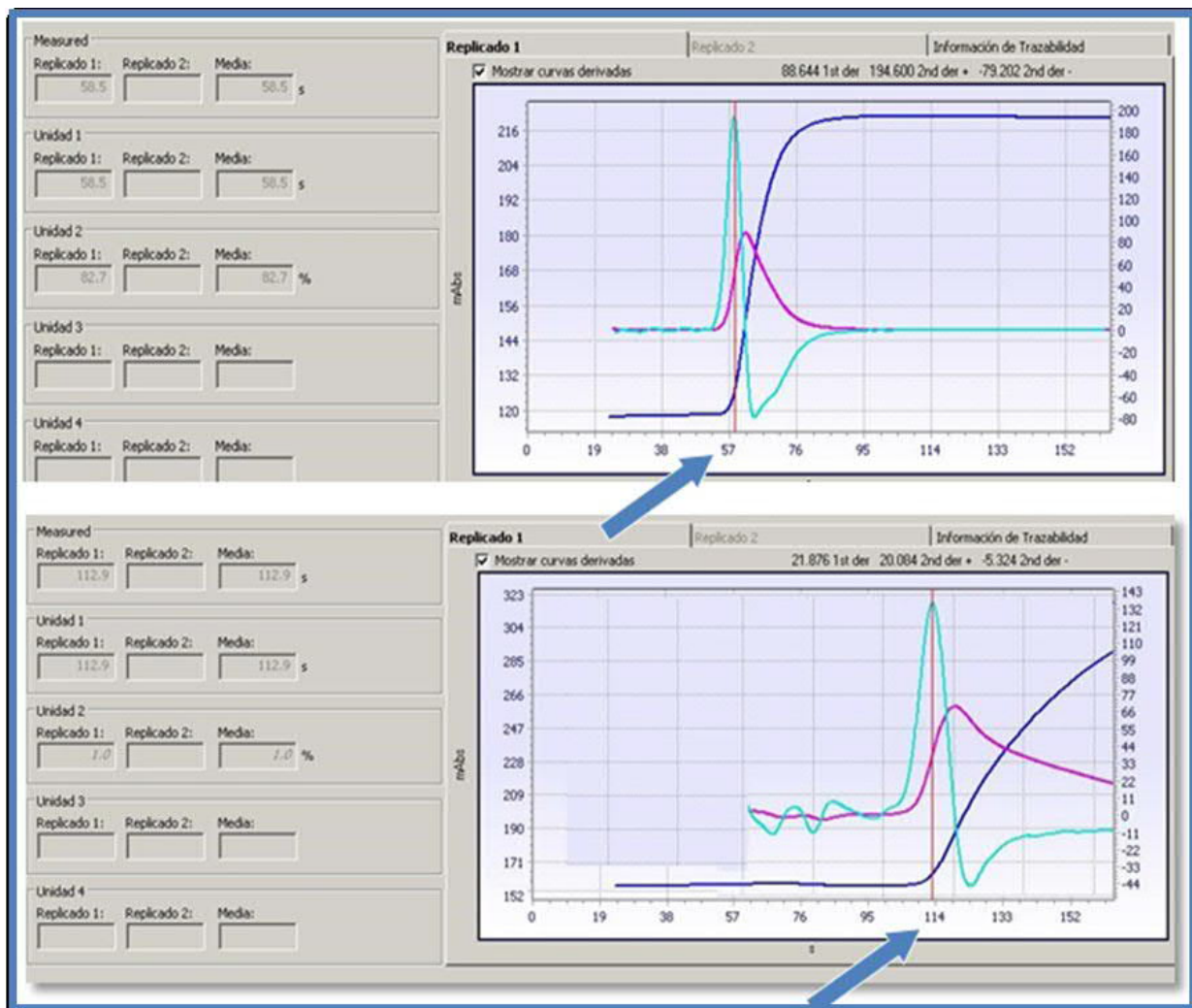
En el estudio de hemostasia básica realizado tras el ingreso mostró un TP con ratio 1.25, un TTPA con ratio 2.14 y un fibrinógeno Clauss de 294 mg/dL (200-450). Se descartó la contaminación con heparina de la muestra con un tiempo de trombina con ratio 1.21 (0.8-1.2) y un tiempo de reptilasa con ratio 0.88 (0.8-1.2) dentro de la normalidad. Por este motivo,

se decidió realizar test de mezclas (mitad plasma paciente, mitad plasma control incubado a 37 °C durante 2 horas) el cual no corrigió (ratio: 1.8). Se amplió estudio para descartar la presencia de un inhibidor tipo anticoagulante lúpico que resultó negativo.

Ante estos resultados, se dosificaron los factores de la vía intrínseca y el factor de Von Willebrand mostraron los siguientes resultados: FIX 84 % (60-140), FXI 65 % (60-140), FXII 85 (60-140), FVIII 1 % (50-150 %) (figura 2), FvW Ag >200 % (50-200 %), FVIII:vW (cofactor ristocetina) >200 % (50-200 %).

Con los resultados obtenidos, se diagnosticó a la paciente de **hemofilia A adquirida** y se cuantificó el inhibidor en unidades Bethesda (cantidad de inhibidor que neutraliza el 50 % del factor residual en 2 horas a 37 °C) dando como resultado 4.7 UB/mL .

**Evolución:** La paciente presentó una insuficiencia renal aguda prerrenal secundaria a hipovolemia y déficit de aporte los días previos al ingreso, que se resolvió tras realización de



**Figura 2:** Comparación de las graficas de coagulación del Factor VIII en las que el tiempo que tarda en coagular es inversamente proporcional a la concentración del factor. En la primera se observa una coagulación normal y en la segunda un déficit del factor VIII.

las transfusiones y reposición hídrica. Aunque la paciente antes de acudir a urgencias presentaba un síndrome confusional agudo en el contexto de anemia severa, éste se resolvió en el momento del ingreso. Se observó un déficit grave adquirido del Factor VIII (del 1 %) debido a un inhibidor específico, que en el contexto de una paciente con diátesis hemorrágicas, se orientó como **HEMOFILIA A ADQUIRIDA**.

Se contactó con la unidad de hemofilia de referencia de nuestra área y se decidió tratamiento con corticoides a dosis muy elevadas, ante la gravedad del cuadro clínico y ante la necesidad de manejo especializado, se decidió el traslado a dicha unidad.

## **HEMOFILIA A ADQUIRIDA**

La Hemofilia Adquirida (HA) es un trastorno autoinmune poco frecuente, producido por la deficiencia de factor VIII (FVIII) (Hemofilia A Adquirida (HAA)) o, más raramente, de otros factores como el IX (Hemofilia B Adquirida) y el XI (Hemofilia C Adquirida), en individuos con función hemostática previamente normal, debida a la formación espontánea de un autoanticuerpo (inhibidor) específico contra dichos factores.

La incidencia se estima en 1-1.5 casos/millón de habitantes/año, aunque esta cifra puede ser mayor llegando a 4 casos/millón de habitantes/año. Esta variabilidad es debido a la dificultad para su diagnóstico y a la rapidez y gravedad de las manifestaciones hemorrágicas que conllevan una alta morbilidad, pudiendo ser confundidas con otros trastornos de la coagulación adquiridos (como una coagulación intravascular diseminada). Además, en individuos en los que hay bajo título de inhibidor, este no se identifica si no hay un trauma o se someten a una cirugía.

La HAA presenta una distribución por edad bimodal, con un pico en personas jóvenes que sobretodo afecta a mujeres en el periodo postparto y un segundo pico de mayor incidencia que afecta a personas de mayor edad (> 60 años), siendo infrecuente en la infancia.

Las principales causas de HAA se han asociado a embarazo, fármacos, neoplasias y enfermedades autoinmunes, habiendo casi un 50% de los casos idiopáticos (tabla 1).

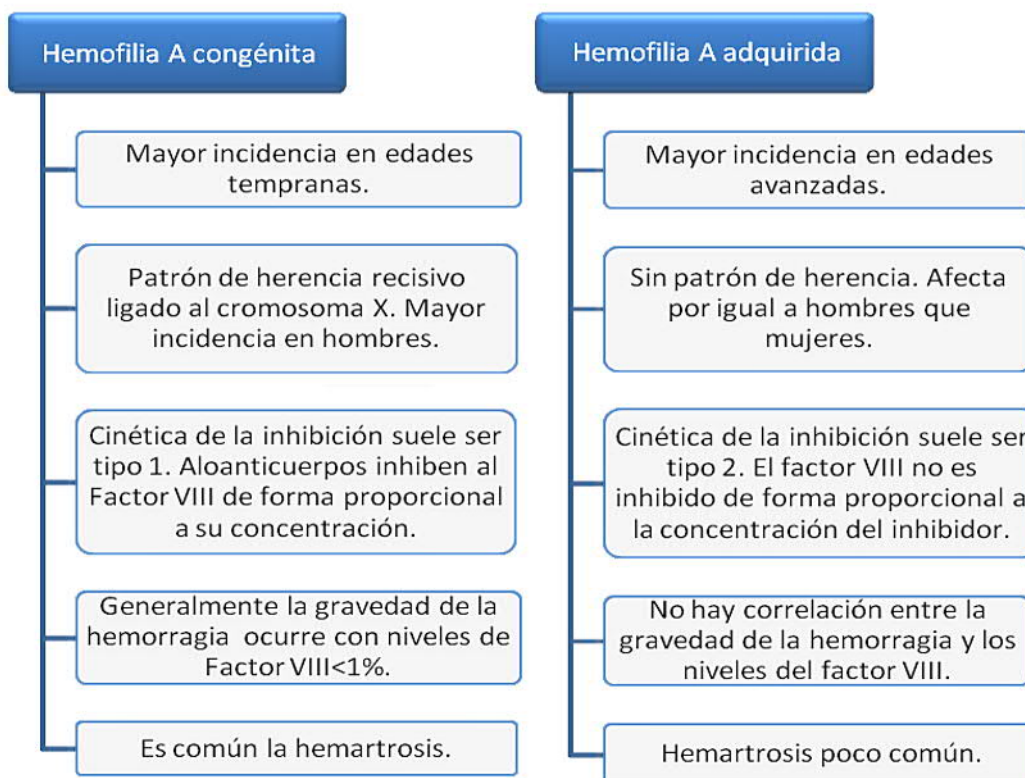
LA HAA tiene una alta tasa de mortalidad estimada entre un 7.9-22 %, aunque esta depende del abordaje terapéutico y las manifestaciones clínicas que presente el paciente.

Las manifestaciones clínicas van acompañadas de hemorragia, sin historia previa ni familiar conocida y un inexplicable alargamiento del TTPA. Estas manifestaciones pueden presentarse en multitud de localizaciones siendo, las más frecuentes, las que afectan al tejido muscular y subcutáneo. La hemorragia suele ser de rápida evolución, y puede ser espontánea o después de un traumatismo/intervención. Estas manifestaciones son diferentes a las producidas en la hemofilia A congénita (Tabla 2).



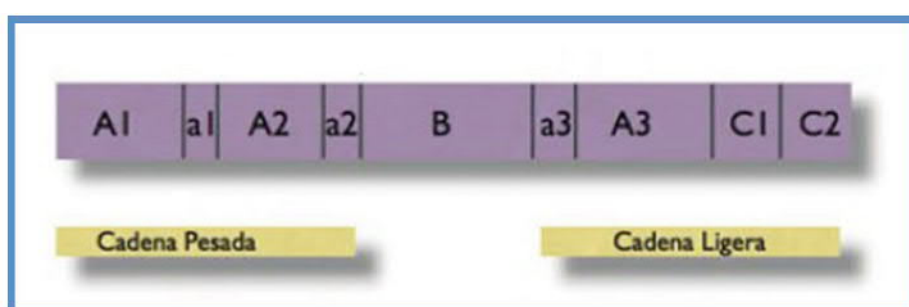
<b>Idiopático</b>
<b>Embarazo</b>
<b>Enfermedades autoinmunes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Lupus eritematoso sistémico</li> <li>•Artritis reumatoide</li> <li>•Síndrome de Sjögren</li> <li>•Enfermedad de Grave</li> <li>•Esclerosis múltiple</li> <li>•Otras</li> </ul>
<b>Neoplasias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Sólidas:</b> Prostata, pulmón, colon, renales...</li> <li>•<b>Hematológicas:</b> Linfomas, mieloma múltiple, leucemia linfática crónica, mielofibrosis, síndromes mielodisplásicos...</li> </ul>
<b>Fármacos/ alergias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Vacunas</li> <li>•Penicilina</li> <li>•Fenitoina</li> <li>•Cloranfenicol</li> <li>•Fludarabina</li> </ul>
<b>Enfermedades respiratorias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Asma</li> <li>•Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> </ul>

**Tabla 1:** Principales causas asociadas a la hemofilia A adquirida.



**Tabla 2:** Principales diferencias entre la hemofilia A congénita y la adquirida.

El FVIII es sintetizado a nivel hepático y en su forma de proteína ya madura comprende un total de 2.332 aminoácidos con un peso molecular de 265-kDa. El análisis de su estructura primaria revela su organización de dominios denominados: A1-a1-A2-a2-B-a3-A3-C1-C2 (figura 3). Una vez sintetizado sufre una serie de modificaciones y proteólisis, generando un heterodímero de dos cadenas, una cadena pesada (A1-a1-A2-a2-B) y otra ligera (a3-A3-C1-C2) que están unidas de manera no covalente a través de los dominios A1 y A3. El heterodímero de factor VIII circulante actúa como cofactor en la activación del factor X formando el complejo IXa-VIIIa-X, para ello necesita una primera activación por parte de la trombina. Tras la activación del FVIII se produce su unión a una membrana fosfolipídica, ofreciendo así una unión a membrana al FIXa, este complejo enzima-cofactor se une a su sustrato, el FX, conduciendo a la activación del mismo.

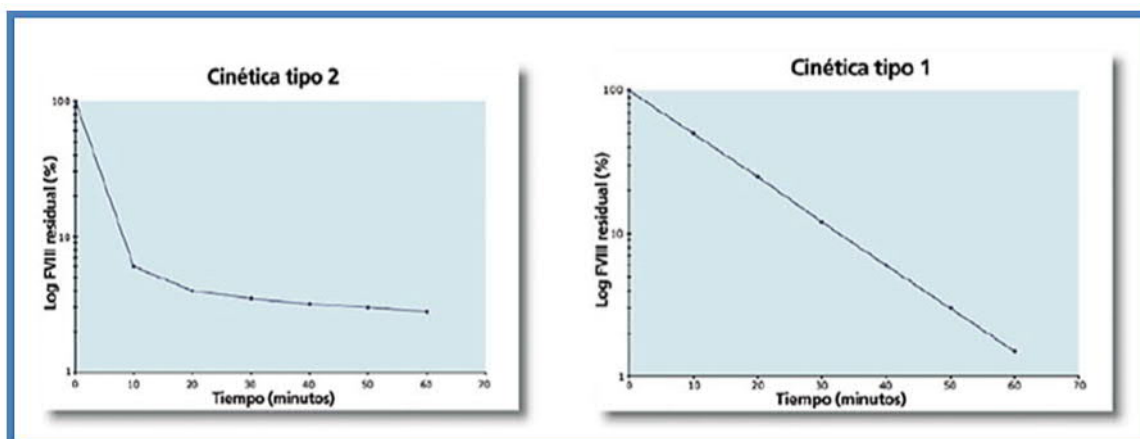


**Figura 3:** Estructura primaria del factor VIII.

El FVIII circula a nivel plasmático fuertemente unido a su transportador, el factor von Willebrand (FvW). La unión del FVIII al FvW compite por la unión de FVIII a fosfolípidos y al FIX, por lo tanto se impide la formación del complejo de activación del FX.

Los anticuerpos relacionados con la HAA suelen ser autoanticuerpos policlonales de tipo IgG, siendo en la mayoría de casos IgG1 e IgG4, normalmente temperatura y tiempo dependientes. Estos actúan sobre el dominio C2, A1 y A3 del Factor VIII, interfiriendo en la interacción con el factor IXa, con los fosfolípidos y con el factor de von Willebrand. La inactivación de los autoanticuerpos suele ser no lineal, con una primera fase de inactivación rápida, seguida de una segunda fase de inactivación más lenta, donde se pueden detectar pequeñas cantidades de Factor VIII (cinética tipo 2). Esta inactivación difiere de la causada por aloanticuerpos (Hemofilia A congénita), siendo esta proporcional, según su concentración (cinética tipo 1) (figura4).

El diagnóstico del laboratorio empieza con la observación de un alargamiento del TTPA con un TP normal. Cuando esto ocurre, primero se tiene que confirmar que no ha habido ninguna variabilidad preanalítica que pueda afectar a esta determinación, tales como una correcta extracción de la muestra, unas condiciones adecuadas de transporte y temperatura, una muestra bien enrasada, un hematocrito correcto o la contaminación por heparina, siendo ésta última, la causa más frecuente de un alargamiento del TTPA.



**Figura 4:** Tipos de inactivación por anticuerpos.

No menos importante es la buena comunicación con el clínico, que nos podrá informar de los datos más relevantes del paciente como la persistencia del sangrado o antecedentes de interés y así realizar las pruebas que sean necesarias para llegar a un buen diagnóstico.

Una vez descartado las variables preanalíticas debe realizarse un test de mezclas, pool de plasma normal y pool de plasma problema en relación 1:1 y volver a realizar el TTPA, si éste corrige se debe buscar un déficit de factores, si no corrige se debe buscar un inhibidor, ya sea anticoagulante lúpico o un inhibidor específico de factor (hemofilia adquirida).

Al descartar la presencia de anticoagulante lúpico, se deben dosificar los factores de la vía intrínseca (XII, XI, IX, VIII) para averiguar sobre qué factor está actuando el inhibidor.

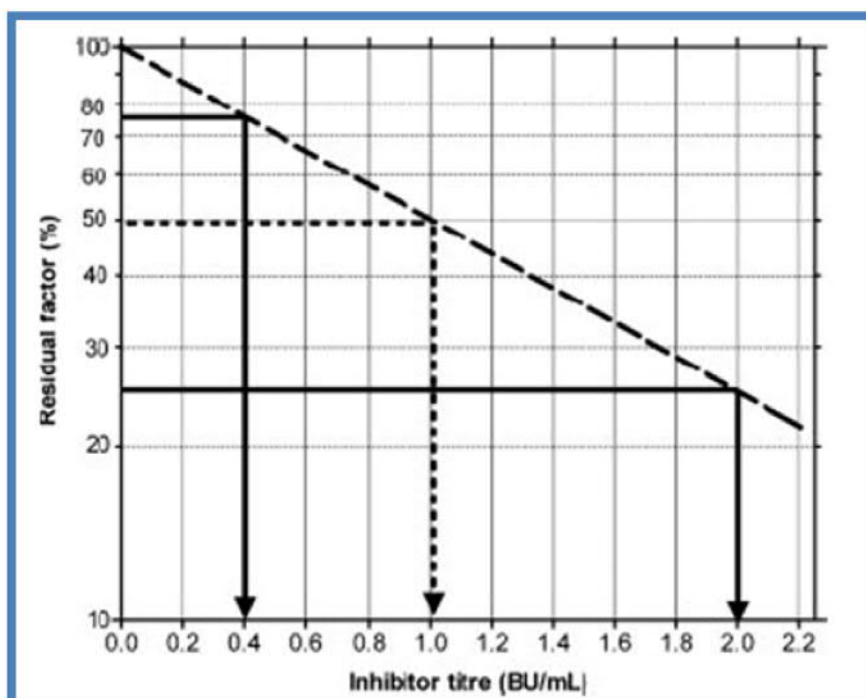
Una vez confirmado la presencia del inhibidor del factor VIII, se debe cuantificar el título del inhibidor, ya que es importante tanto para el pronóstico como para la repercusión clínica.

Hay varios métodos para cuantificarlo, el más usado es el método Bethesda. Consiste en la realización de diluciones seriadas de pool de plasma normal con el pool de plasma problema (1/10, 1/20, 1/40) o con tampón en proporción 1:1 e incubarlas a 37°C durante 2 horas. El porcentaje de actividad residual se calcula dividiendo la actividad observada en las mezclas con plasma problema por la del plasma normal/tampón. Una unidad internacional Bethesda (UB) es la cantidad de anticuerpo que neutraliza 0.5 U de factor en 2 horas a 37°C: por definición el 100 % de actividad residual es 0 UB /mL, el 50 % es 1 UB /mL y el 25 % es 2 UB/mL (figura 5).

Este método puede dar falsos positivos entre valores de 0.5-1 UB/mL.

El tratamiento de la Hemofilia A adquirida (HAA) consiste, por un lado en el control de los episodios hemorrágicos y, por otro, la eliminación del autoanticuerpo. Una mayor o menor agresividad terapéutica dependerá de la gravedad de la hemorragia. Aunque en una significativa proporción de pacientes el anticuerpo se resuelve de forma espontánea, no existen





**Figura 5:** Determinación de UB mediante gráfica que correlación la actividad residual del factor con el título del inhibidor en UB.

actualmente factores capaces de predecir su evolución. En el caso de inhibidores postparto o inducidos por medicamentos, generalmente desaparecen espontáneamente tras la erradicación del factor desencadenante, y aquellos asociados a enfermedades malignas tras la curación de la enfermedad de base. Si el paciente no presenta complicaciones hemorrágicas, puede realizarse un estrecho seguimiento, sin iniciar tratamiento inmunosupresor. Si por el contrario existen datos de hemorragia es preciso iniciar tratamiento, con el objetivo de erradicar lo más rápidamente el anticuerpo. Se ha estimado una tasa de mortalidad de un 42 % en aquellos pacientes en los que el inhibidor no puede ser eliminado.

El tratamiento esteroideo solo o asociado a ciclofosfamida ha sido la terapia clásicamente utilizada en los pacientes con HAA durante los últimos años. Además de la ciclofosfamida otros agentes inmunosupresores han sido descritos en el tratamiento de la HAA, entre ellos, la Ciclosporina A, Azatioprina o Cladribina.

En los últimos años la utilización de anti-CD20 (Rituximab) como agente inmunosupresor, ha suscitado un creciente interés en la HAA aunque en la mayoría de las publicaciones se refieren a casos clínicos, series cortas y/o sin grupo control.

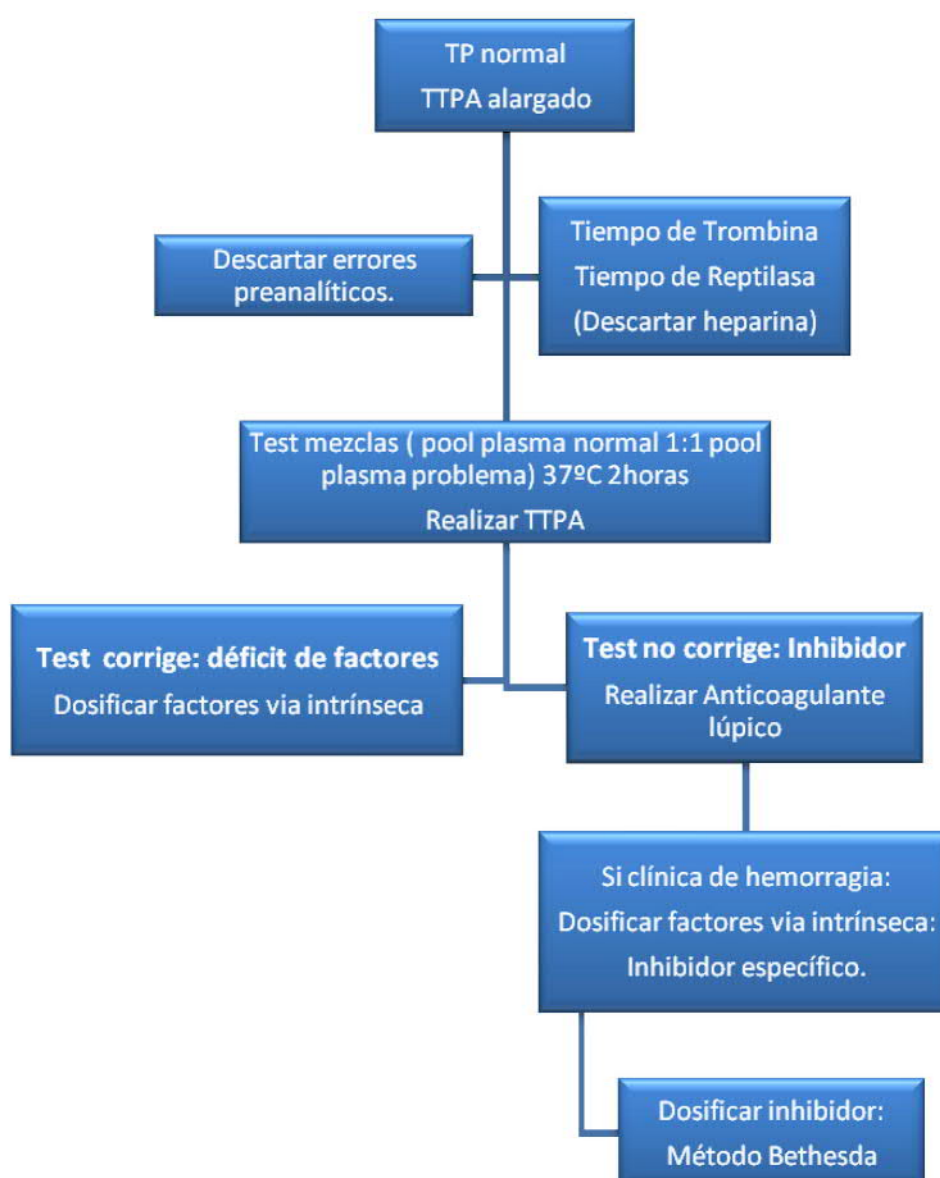
Existen otro tipo de fármacos para la eliminación del inhibidor cuando los pacientes no responden a inmunosupresores, tales como la administración de inmunoglobulinas derivadas del plasma humano que modulan la actividad del inhibidor, o la disminución del título de inhibidor mediante recambios plasmáticos .

La elección de la terapia dependerá de la gravedad del cuadro hemorrágico, del proceso asociado y del título del inhibidor.

Los fármacos actualmente disponibles para el control de los episodios hemorrágicos se dividen en dos grupos. En primer lugar el formado por aquéllos que aumentan la tasa de FVIII en plasma lo suficiente como para controlar el sangrado (desmopresina, concentrados de FVIII humano). En segundo lugar el formado por los agentes by-passeantes (concentrados de complejo protrombínico activado o el FVIIa recombinante), capaces de generar trombina en ausencia de FVIII e indicados si el título de inhibidor es alto (>5 UB/mL), o si el sangrado es continuo a pesar de infusiones de FVIII.

## RESOLUCIÓN DEL CASO

El caso que se nos presenta es una paciente que llega a urgencias por malestar general, con un hematoma en el tórax persistente de varios días de evolución. Al solicitar la analítica de control se observa un alargamiento del TTPA, que después de confirmarlo con una analítica control posterior, desde el laboratorio se decide seguir el algoritmo que tenemos instaurado para poder reconocer el origen de este alargamiento. Se realizó un test de mezclas el cual no corrigió, por lo que se dedujo que éste era producido por un inhibidor. Después de descartar el anticoagulante lúpico y discutir el caso con los clínicos, se sospechó la presencia de un inhibidor específico, por lo que se decidió dosificar los factores de la vía intrínseca. Una vez confirmado el inhibidor del Factor VIII se decidió titularlo por el método Bethesda (figura 6).



**Figura 6:** Algoritmo utilizado en nuestro laboratorio para TTPA alargado.

Es importante por parte del laboratorio conocer qué patologías o causas pueden producir cualquier anomalía en los tiempos de coagulación, para poder averiguar cuál es la causa que produce estas irregularidades mediante la aplicación de algoritmos que se realicen en la rutina diaria de trabajo. Además, una buena comunicación con los clínicos responsables del paciente puede orientarnos hacia las pruebas necesarias, que son fundamentales para proporcionar una mayor rapidez de resultados lo que conlleva a un diagnóstico y tratamiento correcto lo más rápidamente posible.

### **Recordar que:**

- La HAA es un trastorno de la coagulación poco frecuente pero de mal pronóstico por lo que hay que tener las herramientas necesarias para poder diagnosticarlo lo más rápidamente posible.
- La distribución por edad es bimodal con un pico en personas jóvenes (mujeres en el periodo postparto) y un segundo pico de mayor incidencia que afecta a personas de mayor edad.
- Las manifestaciones clínicas van acompañadas de hemorragia, sin historia previa ni familiar conocida y un inexplicable alargamiento del TTPA.
- Los anticuerpos relacionados con la HAA suelen ser autoanticuerpos policlonales de tipo IgG (IgG1 e IgG4) y normalmente temperatura-tiempo dependientes.
- El método Bethesda es el método más utilizado para cuantificar el inhibidor.
- El tratamiento de la Hemofilia A adquirida es, por un lado, el control de los episodios hemorrágicos, y por otro la eliminación del autoanticuerpo.

### **BIBLIOGRAFIA**

**Antonella Tufano, Antonio Coppola, Anna Guida, Ernesto Cimino, AngelaMaria De Gregorio, AnnaMaria Cerbone, and Giovanni DiMinno.** Acquired Haemophilia A in the Elderly: Case Reports. *Current Gerontology and Geriatrics Research*. January 2010

**Massimo Franchini, Giorgio Gandini, Tiziana Di Paolantonio, and Guglielmo Mariani.** Acquired Hemophilia A: A Concise Review. *American Journal of Hematology* 80:55–63 (2005).

**Kathryn E. Webert, MD, MSc, FRCPC.** Acquired Hemophilia A. *Semin Thromb Hemost* 2012;38:735–741.

**J. Monteagudo Terrés.** Hemofilia adquirida. LI Reunión Nacional de la AEHH y XXV Congreso Nacional de la SETH. Programa Educativa hematologica/edición española I 2009; 94 (Extra 1) | 19

**Massimo Franchini, Pier Mannuccio Mannucci.** Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. *British Journal of Clinical Pharmacology*. January 2011.

**Geoffrey Kershaw, F.A.I.M.S.,<sup>1</sup> Dayani Jayakodi, M.D.,<sup>1</sup> and Scott Dunkley, M.D.** Laboratory Identification of Factor Inhibitors: The Perspective of a Large Tertiary Hemophilia Center. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:760–768.

**Massimo Franchini, Giovanni Targher, Martina Montagnana, Giuseppe Lippi.** Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clinica Chimica Acta* 395 (2008) 14–18.

**M<sup>a</sup> Teresa Álvarez Román, Fernando Hernández Navarro, Victor Jiménez Yuste, Ana Kerguelen Fuentes, Ana López de la Guía, Pascual Marco Vera, Mónica Martín Salces, Manuel Quintana Molina.** HEMOFILIA ADQUIRIDA. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. 2006 Novo Nordisk Pharma, S.A. Primera Edición.

---

## GRUPO DE TRABAJO DE BIOLOGIA HEMATOLÓGICA

Anna Merino (*Presidenta*), M<sup>a</sup> José Alcaide, Eduardo Arellano, Laura Bigorra, Gabriela Gutiérrez, Cristian Morales, M<sup>a</sup> Elena Redin, Maite Serrando, Salvador Orient, María Sanz de Pedro, Xavier Tejedor, Eloisa Urrechaga, Teresa Villalba.

## ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Noviembre 2015 (recibido para publicación Junio 2015).