

## Hemofilia A Adquirida - Caso Clínico

### Acquired Haemophilia A – Clinical Case

Bruno Serra de Oliveira\*, Fátima Rodrigues\*\*, Anabela Oliveira\*

#### Resumo

A hemofilia A adquirida (HA) é uma doença rara mas potencialmente grave que resulta da presença em circulação de anticorpos dirigidos para diversos domínios da molécula de factor VIII. O quadro clínico difere significativamente dos com hemofilia A congénita, sendo caracterizado por hematomas e hemorragias dos tecidos moles, hemorragia gastrointestinal e hematúria e só raramente hemartroses.<sup>1,2</sup>

Apresentamos o caso clínico de um homem de 66 anos, anteriormente saudável, internado por discrasia hemorrágica. Detectaram-se anticorpos anti-factor VIII. O doente foi submetido a terapêutica de substituição com factor VII recombinante activado (rFVIIa) e terapêutica de imunossupressão/modulação com corticóides e gamaglobulina com erradicação bem sucedida do anticorpo circulante em cerca de quatro semanas. Revemos ainda os dados actuais relativos à etologia e abordagem terapêutica da HA.

Palavras chave: Hemofilia A adquirida, factor VII activado recombinante, discrasia hemorrágica adquirida.

#### Abstract

Acquired Haemophilia A (AHA) is a rare but potentially serious disorder that results from the presence of circulating antibodies specific to several domains of the factor VIII molecule. The clinical picture is significantly different from the congenital form of haemophilia A, presenting mainly with soft tissue haematomas, gastro-intestinal bleeding and hematuria.<sup>1,2</sup>

We report a case of a 66 year-old man that presented with a bleeding disorder of acute onset. We determined the presence of antibodies directed against factor VIII. The patient was successfully treated with activated recombinant factor VII (rFVIIa), steroid and gamma globulin. We review the clinical picture, etiological associations and therapy of acquired hemophilia A.

Key words: Acquired hemophilia A, Activated recombinant factor VII, acquired bleeding disorder.

#### CASO CLÍNICO

Homem de 66 anos, transferido para o nosso hospital na sequência de hemorragia incontrolável após fasciotomia dos grupos musculares anteriores do antebraço por síndrome compartimental.

Estava assintomático até cerca de um mês antes do internamento, altura em que iniciou queixas de hematúria total não acompanhada de qualquer outro sintoma urinário ou sistémico. É relevante ainda a inexistência de outros fenómenos hemorrágicos nomeadamente cutâneos, musculares ou articulares, gengivorragias, epistáxis, melenas, rectorragias, he-

matemeses ou hemoptises. Não apresentava história pessoal de coagulopatia, trauma, ingestão de antibióticos ou outra terapêutica, doença maligna, doença hepática, hábitos alcoólicos, tabágicos ou história familiar de coagulopatia ou doença neoplásica.

É realizada, em ambulatório, cistoscopia que não é conclusiva devido à presença de sangue vivo intravesical.

Na sequência de punção venosa verifica-se o aparecimento de hematoma muscular extenso do antebraço com síndrome compartimental tendo sido efectuada fasciotomia dos grupos musculares anteriores. Por persistência do quadro clínico, com hemorragia da ferida operatória, é transferido para o nosso Hospital.

À entrada o doente apresentava-se hemodinamicamente estável, com valores tensionais aumentados, hematúria total franca, hematoma dos antebraços e regiões inguinais e ferida cirúrgica sangrante do antebraço direito. Sem outros sinais evidentes de hemorragias, nomeadamente articulares.

Da avaliação laboratorial inicial destaca-se: hemoglobina de 8,9 g/dL com volumes globulares e

\*Serviço de Medicina I

\*\*Serviço de Imunohemoterapia

Hospital de Santa Maria, Lisboa

Recebido para publicação a 01.04.08

Aceite para publicação a 30.09.08

concentrações de hemoglobina normais, contagem de plaquetas: 375000 plaquetas/uL, esfregaço de sangue periférico sem alterações, leucograma: 9200 glóbulos brancos com 88% de neutrófilos, tempo de protrombina: normal (INR:1.0), tempo de trombo-plastina activada: superior a 200 segundos, proteína C reactiva: 3,4 mg/dL.

A actividade dos factores da coagulação era normal excepto factor VIII com actividade indetectável tendo-se determinado presença de anticorpos anti-factor VIII (oito unidades de Bethesda), pelo que se confirmou o diagnóstico de Hemofilia A Adquirida (Discrasia hemorrágica secundária à presença de anticorpos anti-factor VIII).

Do restante estudo imunológico realizado destacamos, anticoagulante lúpico, anticorpos anti-fosfolípidos, anticorpos anti-nucleares, factor reumatóide: persistentemente negativos.

Dos exames realizados para tentar determinar uma etiologia destacam-se:

- Serologia para Vírus Epstein Barr positiva nomeadamente EBNA positivo, IgG positivo e IgM positivo, compatível com infecção aguda à data do início das queixas do doente.

As restantes serologias virais, nomeadamente HIV e Hepatite B e C foram negativas

Detectou-se um nódulo prostático por TC abdominal e posteriormente confirmado por ecografia transrectal com características imagiológicas de benignidade (nódulo adenomatoso). O PSA total doseado estava dentro dos valores de referência.

O doente realizou ainda cistoscopia que não revelou lesões das paredes da bexiga.

Iniciou-se terapêutica com rFVIIa para controlo da hemorragia aguda. Foram administradas doses de 100µg/Kg com intervalos iniciais de 2 horas que depois se foram aumentando (4/4h, 6/6h) consoante a resposta clínica. Após uma semana de internamento os inibidores de FVIII tinham subido para 64, e na sequência de novo agravamento do quadro clínico, fez-se 3 administrações de 125 µg/Kg de rFVIIa com intervalos de 2h às quais se seguiram administrações com maiores intervalos e menores doses (100µg/Kg de 3/3h; 4/4h; 6/6h). Depois de 2 semanas de tratamento iniciou-se terapêutica de manutenção com 2 doses diárias de rFVIIa e previamente a manobras invasivas ou colheita de amostras de sangue.

Durante os 29 dias de internamento fez-se um total de 69 administrações de rF VIIa, das quais 17 foram

nos primeiros 3 dias.

Foi medicado com aciclovir oral na dose de 400 mg 4/4 horas que realizou durante oito dias (pela suspeita de infecção VEB enquanto agente etiológico e visto a inibição da replicação do VEB pelo aciclovir *in vitro*). As serologias para VEB repetidas após vinte dias são indicativas de seroconversão em curso com manutenção de IgG positiva e IgM equivoco.

O doente foi medicado com prednisolona oral na dose de 1mg/kg/dia e gama-globulina endovenosa (400 mg/kg/dia durante cinco dias) tendo-se assistido à diminuição progressiva do título de anticorpos circulantes.

Ao 26º dia de terapêutica imuno-supressora apresentava remissão completa da hematúria e normalização do APTT, ausência de anticorpos detectáveis (Inibidores de FVIII negativos) e doseamento de FVIII de 3% (e com elevação progressiva no seguimento em consulta), pelo que iniciou diminuição progressiva da dose diária de prednisolona com manutenção de tempos de coagulação normais. Após suspensão total da terapêutica imuno-supressora o doente mantém-se sem qualquer novo fenómeno hemorrágico e com tempos de coagulação normal no seguimento a seis meses e posteriormente a um ano.

## DISCUSSÃO

Perante um doente com APTT prolongado e TP normal, põem-se as hipóteses de Doença de von Willebrand, défice de factores da via intrínseca da coagulação, presença de inibidores em circulação ou presença de anticorpos antifosfolípidos ou anticoagulante lúpico.

Neste caso, dado o quadro hemorrágico, o mais provável seria existir um défice dos factores VIII, IX ou XI. Os défices de FXII, precalicrina ou quinino-génio de baixo peso molecular não causam hemorragia e a presença de anticorpos antifosfolípidos ou anticoagulante lúpico dão habitualmente quadros trombóticos.

No caso deste doente veio a confirmar-se o défice grave de FVIII (<1%). Havendo ausência de antecedentes pessoais ou familiares de história hemorrágica, e sendo o FVIII indoseável, podia excluir-se a Hemofilia A congénita, que sendo grave já teria dado manifestações previamente.

Ficava por isso a hipótese de Hemofilia A adquirida, que veio a ser confirmada com a pesquisa de inibidores de FVIII.

A hemofilia adquirida é uma coagulopatia grave com uma mortalidade de 15 a 20% necessitando de um diagnóstico e tratamento rápidos.<sup>3</sup>

O tratamento destes doentes é simultaneamente complicado e dispendioso.<sup>2</sup>

Os dois objectivos maior são o controlo da hemorragia e a erradicação do inibidor, mas é também muito importante a prevenção, isto é, evitar as situações que possam ocasionar hemorragia, nas quais se incluem manobras cirúrgicas ou procedimentos diagnósticos invasivos, injeções intramusculares, administração de ácido acetilsalicílico ou outros fármacos que interfiram na função plaquetária.<sup>1,4</sup>

A escolha da terapêutica depende da gravidade da hemorragia e do título de inibidores. Doses elevadas de FVIII podem ser úteis em doentes com títulos de inibidores baixos (<5 UB)<sup>1</sup> mas quando estes títulos são mais elevados geralmente é ineficaz devido à neutralização do factor administrado.<sup>4</sup> Em doentes com títulos mais elevados, como era o nosso caso, devem ser utilizados *agentes bypassing* (FEIBA ou rFVIIa).<sup>2,3</sup>

Estes produtos são eficazes, seguros e geralmente bem tolerados.<sup>2</sup>

Agentes bypassing são igualmente primeira opção quando não se sabe o título dos inibidores.<sup>2</sup>

Desde Outubro de 2006 que a FDA aprovou o rFVIIa na terapêutica dos episódios hemorrágicos em doentes com Hemofilia Adquirida bem como na prevenção de hemorragia em intervenções cirúrgicas ou manobras invasivas nestes doentes.<sup>5</sup>

As doses preconizadas pela maioria dos autores são FEIBA: 50 a 200 U/kg/dia repartidas em 2 a 3 administrações ou rFVIIa: 90 a 120 µg/kg/2-2h ou 3-3h até hemorragia controlada.<sup>4,6,1</sup>

Hemorragias menos graves são geralmente tratadas com 2 ou 3 administrações de rFVIIa mas hemorragias maior podem necessitar de terapêutica durante vários dias.<sup>1</sup>

Neste caso iniciou-se rFVIIa na dose de 100 µg/kg/2-2h tendo sido aumentados os intervalos quando a situação clínica o permitiu.

Depois de se iniciar a terapêutica para a hemorragia aguda é necessário tentar determinar a sua etiologia e suprimir o anticorpo circulante.

Quanto às etiologias possíveis temos, neste caso, as seguintes hipóteses: Fenómeno paraneoplásico em doente com antecedentes de patologia prostática, que se apresenta com hematúria não esclarecida, Patologia

auto-imune, nomeadamente lúpus eritematoso sistémico ou artrite reumatóide: em doente sem história ou outros achados sugestivos, com anticoagulante lúpico negativo e com anticorpos antifosfolípidos negativos ou Intercorrência infecciosa, não descrita enquanto causa habitual de Hemofilia adquirida mas a considerar em doente com parâmetros inflamatórios aumentados.

Foi realizada revisão da literatura disponível após busca da Medline (termos procurados: *Acquired Hemophilia, Acquired Haemophilia, Acquired inhibitor to factor VIII e Autoantibodies against factor VIII*).

Cerca de metade dos casos de Hemofilia Adquirida estão relacionadas com patologia subjacente.<sup>7</sup> Nomeadamente doenças auto-imunes (LED, artrite reumatóide, asma), doenças virais, doenças malignas (particularmente doenças linfoproliferativas) e gravidez.<sup>8,3,4</sup> Em 50% dos casos são idiopáticas.

Estão descritos vários casos associados a neoplasias, sendo que os doentes se apresentam habitualmente com títulos de inibidor em circulação mais baixos.<sup>9</sup> É sugerida associação entre HA e alteração do estado imunitário do doente com maior prevalência de HA em doenças linfoproliferativas como leucemia linfocítica crónica,<sup>10,11,12</sup> Linfoma não-Hodgkin,<sup>13</sup> assim como mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenstrom.<sup>12</sup>

Em doentes com neoplasias sólidas estão descritos casos de HA enquanto fenómeno paraneoplásico em casos de: carcinoma de pequenas células do pulmão,<sup>14</sup> adenocarcinoma do cólon,<sup>15</sup> adenocarcinoma do pulmão,<sup>16</sup> carcinoma gástrico com células em anel de sinete,<sup>17</sup> carcinoma de células renais,<sup>15</sup> carcinoma da próstata.<sup>15</sup>

Um estudo retrospectivo de 41 doentes oncológicos com hemofilia adquirida revelou um predomínio de 64% de adenocarcinomas, sendo os mais comuns os tumores do tracto respiratório e da próstata.<sup>18</sup>

Não está demonstrado nenhum factor na evolução da neoplasia associada à HA, seja a presença ou não de doença disseminada, e o inibidor muitas vezes não é erradicado após terapêutica bem sucedida da neoplasia assim como um novo episódio de HA não é indicativo de recorrência da neoplasia.

Para além da hemofilia adquirida enquanto fenómeno paraneoplásico, estão ainda descritos múltiplos casos de associação com doenças autoimunes. Maioritariamente casos associados a lúpus eritematoso sistémico,<sup>19,20,21</sup> artrite reumatóide,<sup>22,23</sup> e associados a

presença de anticorpos antifosfolípidos.<sup>24</sup>

Outros fenómenos auto-ímmunes relacionados com HA estão descritos, nomeadamente: síndrome de Sjorgen,<sup>25</sup> arterite temporal,<sup>22</sup> anemia hemolítica auto-ímmune<sup>26</sup> e patologia auto-ímmune da tiróide, doença de Graves<sup>27</sup> e hipotireoidismo auto-ímmune.<sup>26</sup>

Outras doenças foram ainda relacionadas com a presença de inibidor em circulação e discrasia hemorrágica, nomeadamente um caso de enfarte agudo do miocárdio,<sup>28</sup> pancreatite aguda,<sup>29</sup> doenças respiratórias como a asma e doença pulmonar obstrutiva crónica,<sup>22</sup> doenças dermatológicas,<sup>22</sup> miastenia gravis<sup>22</sup> e infecção aguda por vírus da hepatite C.<sup>30</sup> Não está descrita, no nosso conhecimento, associação com a infecção a EBV.

Outra associação definida é a da presença de anticorpos anti-factor VIII no período pós-parto, sobretudo após um primeiro parto, com remissão espontânea na maioria dos casos num período médio de cerca de trinta meses.<sup>31,32,33</sup>

Finalmente estão ainda descritos casos de intercorrência medicamentosa,<sup>32</sup> nomeadamente após o uso de penicilina em crianças com faringite estreptocócica.<sup>34</sup>

Um estudo retrospectivo de 1981 com 215 doentes com HA mostrou que em 46% dos doentes não foi possível atribuir uma causa etiológica para a presença de inibidor.<sup>22</sup>

## CONCLUSÃO

A HA é uma doença rara em que os mecanismos fisiopatológicos só agora começam a estar esclarecidos. Não existe consenso ou guidelines para a uniformização da terapêutica a realizar nos doentes que apresentam discrasia hemorrágica e anticorpos antifactor VIII em circulação.

No caso que apresentamos a terapêutica foi bem sucedida com administração de Factor VII recombinante activado, prednisolona e gamaglobulina assim como aciclovir pela presença de infecção VEB detectada.

Da revisão realizada destaca-se a ausência de qualquer achado anterior referente à associação entre infecções virais, nomeadamente infecção aguda EBV e hemofilia adquirida. As principais etiologias encontradas são as doenças neoplásicas (sobretudo doenças linfoproliferativas), doenças autoímmunes (destacam-se a artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistémico). ■

## Bibliografia

1. Review. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *British Journal of Haematology* 2003;121:21-35.
2. Erik Bernthorpe, M.D., Ph.D., Alessandro Gringeri, MD, M.Sc, and Nigel Key, M.B., Ch.B., F.R.C.P. (UK). New approaches to using FEIBA in the treatment of inhibitor patients. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(2):22-27.
3. E. Di Bona, M. Schiavoni, G. Castaman, N. Ciavarella, F. Rodeghiero. Acquired haemophilia: experience of two Italian centres with 17 new cases. *Haemophilia* 1997;3:183-188.4.
4. McKenna R. Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am* 2001;85(5):1277-310.
5. Press Releases. Novoseven becomes first and only recombinant therapy for treatment of rare, life-threatening bleeding disorder. <http://press.novonordisk-us.com/internal.aspx?rid=366>.
6. Paul Giangrande. Acquired Hemophilia. *World Federation of Hemophilia, Treatment of Hemophilia*; December 2005;(38):1-12.
7. Franchini M. Acquired Hemophilia A, *Hematology* 2006 Apr;11(2):119-25.
8. Heike Zeitler, Gudrun Ulrich-Merzenich, Lothar Hess et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol: documentation of an in vivo immunomodulating concept. *Blood* 2005;105:2287-2293.
9. Delgado J. et al, Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121:21-35.
10. Ghirarduzzi A. Et al, the antiphospholipid syndrome during chronic lymphatic leukemia An association with anti-factor VIII antibodies, *Ann Ital Med Int*, 1999; 14(1):46-50.
11. Ceballos P et al, Acquired factor VIII inhibitors and chronic lymphoid leukemia: apropos of a case, *Haemophilia* 2003;9(5): 638-641.
12. Sallah S. Et al, Acquired Hemophilia in patients with hematologic malignancies *Arch Patol Lab Med* 2000; 124:730-734.
13. Liozon E et al, Acquired hemophilia caused by autoantibodies against factor VIII coagulation activity. Clinical, biological study and therapeutic indications. Experience based on a study of nine cases, *Ann Med Interne* 1997; 148(7):477-490.
14. Shwaiki et al. Acquired inhibitor to factor VIII in small cell lung cancer: a case report and review of literature, *Ann Hematol* 2001; 80(2):124-126.
15. Lottenberg R. Et al, Acquired hemophilia, A natural history Study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy, *Arch Intern Med* 1987; 147:1077-1081.
16. Kondo H et al, Acquired factor VIII inhibitor in a patient with adenocarcinoma of the lung, *Jpn J Clin Oncol* 1992;22(1):49-53.
17. Harada Y et al, Life-threatening hemorrhage in patient with gastric cancer and acquired hemophilia, *Am J Gastroenterol*, 1998; 93(8):1372-1373.
18. Sallah S; Wan JY, Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer* 2001;91(6):1067-1074.
19. Laurence, J, Wong, JE, Nachman, R. The cellular hematology of systemic lupus erythematosus. In: *Systemic Lupus Erythematosus*, 2d ed, Lahita, RG (Ed), Churchill Livingstone, New York, 1992.
20. Lafferty TE; Smith JB; Schuster SJ; DeHoratius RJ, Treatment of acquired factor VIII inhibitor using intravenous immunoglobulin in two patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(4):775-778.
21. Liozon et al, Acquired hemophilia caused by antibodies against factor VIII coagulation activity. Clinical, biological study and therapeutic indications. Experience based on the study of 9 cases. *Ann Med Interne (Paris)*. 1997;148(7):477-490.
22. Green D; Lechner K, A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981;45(3):200-203.
23. Green D; Schuette PT; Wallace WH, Factor VIII antibodies in rheumatoid arthritis. Effect of cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1980;140(9):1232-1235.
24. Ballard HS; Nyamuswa G, Life-threatening haemorrhage in a patient with rheumatoid arthritis and a lupus anticoagulant coexisting with acquired auto-antibodies against factor VIII. *Br J Rheumatol* 1993;32(6):515-517.

25. Dannhauser D, Casonato A, Pietrogrande F e tal. Acquired Factor VIII:C inhibitor in a patient with Sjorgen's Syndrome: sucessuf treatment with steroid and imunosuppressive therapy. *Acta Haematol* 1994;91:73-76.
26. Meiklejohn DJ, Watson HG. Acquired Hemophilia in association withorgan specific autoimmune disease. *Haemophilia* 2001;7:523-525.
27. Sievert R, Goldstein ML, Surks MI. Graves Disease and autoimmune factor VIII deficiency. *Thyroid* 1996;6:245-247.
28. Foley e tal. *J R Soc Med* 2004; 97:42-43.
29. Kramer et al. *J Intern Med* 2003; 254(3):301-303.
30. Dentale N et al, Acquisition of factor VIII inhibitor after acute hepatitis C virus infection, *Blood*, 1997;90:3233-3234.
31. Cailleux N, et al, Acquired autoantibodies against human factor VIII: a new case, *J Mal Vasc*, 1996;21(5):324-328.
32. Levesque H, et al, Acquired hemophilia: current diagnostic and therapeutic aproaches, *Ver Med Interne* 2001;22(9) 854-866.
33. Coller BS, Hutlin MB, Hoyer LW. Normal Pregnancy in a patient with a prior postpartum factor VIII inhibitor: with observations on pathogenesis and prognosis. *Blood* 1981;58:619-624.
34. Moraca et al, Acquired antiFVIII inhibitors in children, *Haemophilia* 2002 ;8(1):28-33.