

# Hemofilia adquirida

## A propósito de um caso clínico

### Acquired haemophilia

Ana Cabral\*, Teresa Romão\*, J. A. Monteiro\*\*, L. Sousa Uva\*\*\*

#### Resumo

*O desenvolvimento espontâneo de auto-anticorpos contra o factor VIII da coagulação em doentes não hemofílicos é uma entidade rara, mas clinicamente significativa pelas suas complicações hemorrágicas.*

*A associação da hemofilia adquirida com doenças benignas e malignas está descrita, mas na maioria dos casos não é possível identificar qualquer causa precipitante.*

*Os autores apresentam uma revisão sumária desta patologia, ilustrando-a com um caso clínico de um doente de 73 anos, do sexo feminino, internado por quadro de discrasia hemorrágica grave.*

**Palavras chave:** hemofilia adquirida, inibidor de factor VIII, discrasia hemorrágica

#### Abstract

*Spontaneous development of autoantibodies against factor VIII protein in a nonhaemophilic is a rare but significant clinical occurrence that frequently is associated with life-threatening haemorrhagic complications.*

*Acquired haemophilia has been associated with several disorders, namely neoplastic diseases, but often no cause is found.*

*The authors present a short revision of this condition, based upon a case report of a 73 year old female admitted with a severe haemorrhagic diathesis.*

**Key words:** acquired haemophilia, factor VIII inhibitor, haemorrhagic diathesis

#### Introdução

Os inibidores do factor VIII (F VIII) são anticorpos

patológicos circulantes que reduzem a actividade do F VIII. Estão descritos vários auto-anticorpos contra cada um dos factores da coagulação; no entanto, os dirigidos contra o F VIII são, sem dúvida, os mais comuns. Podem surgir como aloanticorpos na hemofilia clássica ou como auto-anticorpos em doentes não hemofílicos<sup>1,2</sup>.

A incidência da hemofilia adquirida é extremamente rara (1 em 1.000.000)<sup>1</sup>; contrariamente, 10 a 20% dos doentes hemofílicos que recebem transfusões de concentrado de F VIII desenvolvem aloanticorpos<sup>3</sup>.

Os auto-anticorpos contra o F VIII são compostos predominantemente de imunoglobulina G, de origem policlonal, subclasse IgG 4<sup>4,5</sup>. Estes auto-anticorpos heterogéneos, que não precipitam e não fixam o complemento, dirigem-se directamente contra epítomos funcionais (locais antigénicos) da grande molécula do F VIII. Esta reacção é dependente da temperatura (37° C) e do tempo. São específicos da espécie e reagem lenta, incompleta ou insuficientemente contra F VIII isolados de outros animais, o que tem sido aplicado no controlo das complicações hemorrágicas, com a administração de concentrado purificado de F VIII porcínic<sup>3</sup>.

Estes anticorpos anti-F VIII aparecem como epifenómenos de vários estados patológicos auto-imunes ou manifestam um componente de disfunção imune<sup>3,4</sup>. Na mais relevante série publicada de Green and Lechner<sup>1,6</sup> (1981), em 215 doentes não hemofílicos com inibidores espontâneos de F VIII, 46% não apresentavam doença associada identificável. As doenças auto-imunes foram as mais frequentemente associadas ao aparecimento destes auto-anticorpos (18%), nomeadamente a artrite reumatóide (AR) e o lúpus eritematoso sistémico (LES).

Inibidores específicos do F VIII têm também sido descritos em associação com doenças malignas (7%), hematológicas (discrasias das células plasmáticas, doenças linfoproliferativas) e não hematológicas (neoplasias do pulmão, cólon, pancreáticas, prostáticas, hipernefroma, entre outras).

Alguns fármacos também foram associados ao aparecimento de inibidores (5%), sendo o grupo das penicilinas o mais frequente. Em 5% dos casos houve relação com alterações dermatológicas (psoríase, dermatite exfoliativa e eritema multiforme). Outra condição associada com a hemofilia adquirida é o puerpério (7%). Os anticorpos podem surgir no final da gravidez ou imediatamente após o parto, sugerindo que o seu aparecimento seja devido a uma alteração do sistema imune no 3º trimestre da gravidez e parto e, geralmente, não há recorrência nas gravidezes seguintes. Nos restantes 12%, os doentes apresentavam asma, diabetes mellitus, hepatites, múltiplas transfusões, entre outras condições.

A idade é outro factor etiológico importante. Embora

\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*Assistente Graduado de Medicina Interna

\*\*\*Director de Serviço de Medicina Interna  
Serviço de Medicina I do Hospital de Egas Moniz, Lisboa

Recebido para publicação a 17.04.97

possa ocorrer em qualquer idade, é entre os 60 e os 80 anos que esta patologia tem maior incidência. É também neste grupo que, na maioria dos casos, não se encontra qualquer doença associada identificável.

### **Apresentação clínica**

O desenvolvimento espontâneo de inibidores de factor VIII que originam um estado de hemofilia adquirida pode manifestar-se de modo súbito e grave ou, em casos mais ligeiros, ter um início insidioso apenas se manifestando quando os tecidos são traumatizados ou por sangramento excessivo em locais de venopunção ou biopsia. Também podem ser um achado acidental quando em exames laboratoriais de rotina se detecta um tempo de tromboplastina activado (aPTT) prolongado<sup>7</sup>.

Noutros casos (87% na série de Green Lechner), a apresentação clínica pode ser dramática, nomeadamente com aparecimento de grandes equimoses, epistáxis abundantes, hematúria, hemorragia cerebral, e gastrintestinal ou após procedimentos cirúrgicos, e podem originar choque hipovolémico e anemia aguda<sup>1,2,4</sup>. A hemorragia retroperitoneal não é rara, podendo dar origem a grandes massas, simulando tumores, levando a dificuldades diagnósticas e sendo frequentemente fatal<sup>4</sup>. Por vezes, os grandes hematomas musculares que se desenvolvem ao mínimo traumatismo podem provocar o aparecimento de síndrome compartimental que obriga a rápida descompressão cirúrgica que pode implicar hemorragias incontroláveis.

A natureza e a extensão da hemorragia em doentes com auto-anticorpos, difere da observada em doentes com hemofilia A e que desenvolvem inibidores. Nestes doentes, o sangramento ocorre para as articulações, músculos e tecidos moles, e a presença de inibidores não aumenta a frequência de episódios hemorrágicos<sup>1</sup>.

Os doentes com hemofilia adquirida são habitualmente adultos. A hemorragia é mais grave e súbita e, embora as hemartroses também possam ocorrer, são menos comuns<sup>7</sup>. A mortalidade é elevada (22%)<sup>1</sup>. As causas de morte podem estar relacionadas com os episódios hemorrágicos e/ou com complicações do tratamento (ex: sepsis secundária à imunossupressão)<sup>8</sup>.

### **Diagnóstico**

Para o diagnóstico da hemofilia adquirida é importante considerar o modo da apresentação clínica, a ausência de história de diátese hemorrágica e os achados laboratoriais, nomeadamente o tempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) prolongado, tempo de protrombina (TP), fibrinogénio, tempo de trombina (TT) e contagem plaquetária normais, e uma actividade de F VIII baixa<sup>3,9</sup>. A presença de um prolongamento do aPTT com um TP normal apenas indica que existe um défice

de um dos factores da via intrínseca da coagulação (factor VIII, IX, XI ou XII) ou de um anticorpo antifosfolípido, não indicando, no entanto, qual o factor que está diminuído ou se a deficiência é congénita ou adquirida<sup>3,9</sup>.

Na presença de um inibidor de F VIII, a mistura em partes iguais de plasmas normais com o plasma do doente durante a incubação a 37.º, por um período de uma a duas horas, não corrige o defeito do aPTT, mas, pelo contrário, origina um prolongamento. No caso da hemofilia congénita, o prolongamento do aPTT é corrigido pela administração de plasma e/ou de factor VIII. É importante ainda diferenciar o inibidor adquirido do F VIII do anticoagulante lúpico, mais frequente, e que não causa hemorragia. Enquanto o inibidor se torna mais potente com a incubação, o anticoagulante lúpico que reage contra os fosfolípidos actua imediatamente e não é potenciado pela incubação<sup>7</sup>.

Os métodos quantitativos de doseamento dos inibidores do factor VIII são baseados na determinação da quantidade de factor VIII inactivado pelo plasma do doente. As maiores diferenças nos dois métodos habitualmente usados incluem a fonte do F VIII (plasmas normais ou concentrados), a duração de incubação, a relação do F VIII com o plasma do doente e a quantidade de F VIII que deve ser inactivado para definir uma unidade de inibidor. O método de New Oxford é exclusivamente usado no Reino Unido, enquanto o método de Bethesda, que foi padronizado por um grupo de hematologistas americanos que se reuniram em Bethesda em meados dos anos 70 é o mais utilizado<sup>9</sup>. Neste, são usados plasmas normais contendo 100 unidades de F VIII/dl como fonte de F VIII, os quais são incubados em iguais proporções com o plasma do doente durante duas horas, definindo-se como uma unidade de inibidor (unidade de Bethesda) a quantidade de inibidor que inactiva metade do F VIII existente nessa mistura. Uma unidade de Bethesda é equivalente a 1.21 unidades de New Oxford<sup>9</sup>. Ambos os métodos de determinação dos inibidores podem ser modificados de modo a quantificar a inibição do F VIII porcinico, usando o referido factor como fonte de F VIII, o que pode ser importante na estratégia terapêutica a adoptar<sup>9</sup>.

Os auto-anticorpos contra o F VIII humano não reconhecem o F VIII porcinico e por essa razão, o nível de inibição do F VIII porcinico é geralmente mais baixo, o que permite excelentes respostas hemostáticas após a sua infusão<sup>9</sup>.

### **Terapêutica**

O principal objectivo no tratamento da hemofilia adquirida, para além do controlo dos episódios hemorrágicos agudos, é o desaparecimento dos anticorpos anti-factor VIII. Neste contexto é importante a história natu-

ral destes inibidores. Assim, nos doentes em que o aparecimento do inibidor está directamente relacionado com uma alteração do sistema imune (LES, AR), o uso de imunossuppressores está associado a uma boa resposta terapêutica. Remissões espontâneas são observadas em mulheres com inibidores adquiridos no pós-parto ou em doentes com um inibidor associado a reacções medicamentosas<sup>10</sup>.

Em doentes que apresentam inibidor adquirido, mas sem evidência de hemorragia activa, a prevenção é importante, nomeadamente evitando situações como traumatismos *minor*, injeções intramusculares, procedimentos dentários ou uso de fármacos que interfiram com a função plaquetária<sup>7</sup>. Uma vez desencadeada a hemorragia, esta é frequentemente severa e deve ser rapidamente controlada, aumentando os níveis plasmáticos de F VIII. A dose a administrar deverá ser suficiente para neutralizar os anticorpos circulantes e provocar um aumento adicional do referido factor<sup>11</sup>. Quando se utilizam concentrados de F VIII e são conhecidos os níveis plasmáticos de inibidor, a dose inicial é de 20 U F VIII/Kg por cada unidade Bethesda de inibidor, seguida de dose adicional de 40 U F VIII/Kg. Caso se desconheça a titulação de anticorpos, a dose a efectuar será de 240 U F VIII/Kg. Quando se utiliza concentrado de F VIII humano deve-se ter em atenção se houve inactivação viral com o fim de evitar o risco de transmissão de hepatite B ou C ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH)<sup>11</sup>.

Uma alternativa ao uso de F VIII humano é a utilização de concentrado de F VIII porcíneo, que tem algumas vantagens, nomeadamente a de os inibidores reagirem menos potentemente com este factor do que com o humano, de os seus efeitos serem previsíveis e monitorizados laboratorialmente e de não transmitirem infecções pelo VIH, e hepatites virais<sup>11,12</sup>. Segundo Kernoff, a dose inicial deverá ser 20 a 50 U F VIII porcíneo/Kg em doentes com inibidor inferior a 5 U B; 50 a 100 U F VIII porcíneo/Kg quando o doseamento do inibidor é de 5 a 50 U B; e 100 U F VIII porcíneo/Kg se o inibidor for superior a 50 U B<sup>13,14</sup>.

Os principais efeitos secundários do concentrado de F VIII porcíneo são a trombocitopenia, reacções anamnésticas e tremores. Pode ser administrado com segurança por vários anos e apenas 20 % dos doentes desenvolvem anticorpos anti-F VIII porcíneo. Têm portanto um papel importante no tratamento a longo prazo dos inibidores na hemofilia adquirida ou congénita<sup>11,15,16,17</sup>.

Quadro 1 - Evolução laboratorial com a terapêutica

	7/10/94	11/10/94	17/10/94	21/10/94	25/10/94	4/11/94	14/11/94
Hg(gr/dl)	4.8	9.8	4.7	6.2	8.2	10.7	11.4
aPTT(seg)	77.4 (31)	60.8 (32)	75.8 (29)	64.7 (29)	68.2 (34.5)	67.5 (28)	85 (30)
F. VIII(%)		< 1.6			0.1	0.7	
INIB.(U Beth.)						128	

[ ciclofosf ]

Ciclop

[-----Ig-----]

[ 60 mg ----- Prednisolona ----- 40 mg ----- 20 mg ]

Outras opções incluem o uso de concentrado de factor VIII recombinante (utilizando tecnologia de recombinação do DNA em células de *hamster*), concentrado de factor IX ou de factor VIIa recombinante<sup>18,19</sup>.

O concentrado de F IX, também conhecido por concentrado de complexo protrombínico, actua ultrapassando o bloqueio feito pelos inibidores e fornecendo grandes quantidades de factores X, VII e talvez VIIa, promovendo a hemostase pela via extrínseca. Como efeitos adversos, são de referir a ocorrência de fenómenos trombóticos, coagulação intravascular disseminada e enfarte agudo do miocárdio. Embora mínimo, também é possível o risco de contaminação viral. O seu uso fica restrito aos doentes nos quais as outras opções não foram eficazes no controlo da hemorragia<sup>18</sup>.

O factor VIIa recombinante, ainda em investigação, tem sido usado em situações em que todas as outras opções falharam e como "compassionate case". Não transmite doenças virais, mas pela sua semi-vida curta tem de ser administrado frequentemente, numa dose de 90 mg/Kg.

Nos doentes que apresentam baixos níveis de inibidores e que sangram, tem sido utilizada a desmopressina (DDAVP). Após uma injeção intravenosa 0,3 mg/Kg de DDAVP assiste-se a uma rápida subida dos níveis plasmáticos do F VIII, bem como de outros factores da coagulação, o que pode ser suficiente para neutralizar o inibidor circulante e obter níveis hemostáticos de F VIII<sup>11</sup>.

Nos doentes com altos níveis de inibidores, as opções incluem redução, embora temporária, dos níveis do inibidor pela plasmaferese e imunoabsorção extracorporeal, antes da administração de F VIII, concentrado de F IX ou F VIIa recombinante<sup>11</sup>.

Uma diminuição dos títulos de inibidores tem sido descrita em alguns doentes com hemofilia adquirida e tratados com gamaglobulina intravenosa<sup>7,20</sup>.

Sultan e seus colaboradores utilizaram infusão de gamaglobulina intravenosa em dois doentes com autoanticorpos contra o F VIII, na dose de 0,4 g/kg/dia durante 5 dias, obtendo com este 1º. ciclo uma redução

Quadro 2 - Evolução laboratorial em ambulatório

	Dez. 1994	Março 1995	Junho 1995	Set 1995	Nov 1995	Março 1996	Nov 1996
Hg(gr/dl)	10.1	10.9	12.0	11.3	12.1	12.4	12,5
APTT(seg)	94 (32)	69 (31)	43 (30)		42 (32)	39.3 (34)	36 (34)
F. VIII(%)	0.1	0.6	31.2	28.1	36.8	29	41,9
INIB.(U Beth.)	256	64		2	1	0.5	0

----- ciclosp-----

dos títulos de anticorpos de aproximadamente 97%. Um 2º. ciclo com mesma dose durante 2 dias ou um 3º. ciclo durante 5 dias não modificavam as respostas já obtidas<sup>21,22</sup>. A acção da gamaglobulina está relacionada com a presença de anticorpos anti-idiótipo dos inibidores do F VIII existentes nas preparações da gamaglobulina. A origem destes anticorpos em preparados de gamaglobulina a partir de vários dadores não é clara, mas parece poderem existir em dadores saudáveis, especialmente idosos. A gamaglobulina também parece suprimir a síntese de auto-anticorpos, pois os níveis de inibidor nunca atingem os valores da pré-infusão. Esta, quando é eficaz, diminui o título de anticorpo de 24 a 48 horas<sup>11,22,23</sup>.

As tentativas para eliminar os auto-anticorpos estão dependentes do uso de agentes imunossuppressores, os quais vão eliminar ou suprimir o clone de células responsável pela síntese de auto-anticorpos. Uma resposta favorável aos corticóides tem sido descrita em muitos doentes. Outros agentes, como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida e vincristina quer isolados quer em associação com corticóides, foram também referidos como sendo benéficos no tratamento destes doentes<sup>10,24</sup>. A maioria dos estudos reporta-se à ciclofosfamida, que é um fármaco citotóxico, cujos efeitos secundários estão relacionados com a dose e duração do tratamento. Este fármaco, na hemofilia adquirida, não deve exceder as 6 semanas, mesmo não havendo uma resposta favorável, uma vez que um tratamento mais prolongado só aumenta a possibilidade de ocorrerem efeitos secundários. A ciclofosfamida não deve ser administrada em mulheres grávidas ou que pretendam engravidar<sup>4,10</sup>.

Apesar de existir grande interesse nesta patologia desde há mais de 3 décadas, só recentemente foi realizado um estudo randomizado sobre a utilização de agentes imunossuppressores no tratamento dos anticorpos anti-F VIII, dada a raridade desta situação. Em 1987, foi iniciado um estudo prospectivo com o objectivo de determinar qual a eficácia da prednisolona, da ciclofosfamida ou da combinação de ambas na supressão de anticorpos

anti-F VIII. Até ao momento, o estudo apenas incluiu 30 doentes, e as suas conclusões indicam que a imunossupressão deve ser iniciada com prednisolona na dose de 1 mg/Kg durante 3 semanas se houver indício de que o título de inibidor está a diminuir; caso contrário associar ciclofosfamida oral na dose de 2mg/Kg durante 6 semanas

e com desmame progressivo do corticóide por um período de 3 a 6 semanas. É um esquema geralmente proposto para doentes com título de inibidor inferior a 100 U B. A administração de concentrado de F VIII depende da ocorrência de episódios hemorrágicos<sup>4,10</sup>. Recentemente, Lian e colaboradores utilizaram prednisolona, ciclofosfamida e vincristina em associação na tentativa de uma maior imunossupressão e constataram o desaparecimento de anticorpos em 11 dos 12 doentes<sup>25</sup>. Nos doentes com título de inibidor superior a 100 U B, têm sido utilizados ciclos de 3 ou 4 semanas com concentrado de F VIII na dose de 100 U/Kg, prednisolona 100 mg/dia (D1-D5), ciclofosfamida endovenosa na dose de 500 mg (D1), seguida de 200 mg (D2- D5), e vincristina 2 mg no 1º. dia<sup>25</sup>.

Garvey também propõe o uso de ciclosporina ou  $\alpha$ -interferão quando não se verifica resposta à ciclofosfamida<sup>7</sup>.

Segundo Kasper<sup>26</sup>, a abordagem em todos os doentes, aquando do diagnóstico, inclui:

1. Determinação do nível de factor VIII plasmático e quantificação do inibidor humano e porcínico (semanalmente).

2. Terapêutica imunossupressora com prednisolona, na dose de 1 mg/Kg/dia, a qual é suspensa em 3 semanas caso o inibidor tenha desaparecido e os níveis de factor VIII plasmáticos sejam normais. Se o inibidor diminui para um valor igual ou inferior a 50%, manter a prednisolona durante mais 3 semanas e considerar o uso de gamaglobulina intravenosa, na dose de 400 mg/Kg/dia durante 5 dias. Caso haja persistência do inibidor, iniciar ciclofosfamida oral na dose de 2 mg/Kg/dia, por um período máximo de 6 semanas.

3. Avaliação da possível existência de hemorragia. Nos doentes que não sangram ou naqueles em que a hemorragia é ligeira, deverá ser feita a prevenção, nomeadamente não utilizar ácido acetilsalicílico e evitar traumatismos que possam causar hemorragia, assim como a educação do doente em relação aos possíveis sintomas que podem ocorrer e qual a conduta a ter em caso de hemorragia.

Na presença de hemorragia grave, se o inibidor contra o factor VIII porcínico for igual ou inferior a 10 UB, administrar 20 unidades de factor VIII porcínico /Kg/ UB seguido de 40 unidades /Kg, e determinar o nível de factor VIII plasmático após a infusão. Com um nível plasmático igual ou superior a 30 unidades/dl, deverá ocorrer paragem da hemorragia. Se o mesmo for inferior a 30 unidades/dl, repetir o factor VIII nas mesmas doses até se verificar cessação da hemorragia ou níveis de factor VIII superiores a 30 unidades/dl.

Quando não é possível determinar os títulos de F VIII porcínico, mas se conhecem os títulos de anticorpo anti-F VIII, estima-se que o anticorpo anti-F VIII porcínico é cerca de 5% do anticorpo anti-F VIII. Quando se desconhecem ambos os títulos, iniciar terapêutica como se a titulação fosse inferior a 10 U B. Caso não seja possível usar concentrado de F V III porcínico, utilizar concentrado de F VIII humano nas doses acima descritas. Se os níveis de inibidor de factor VIII porcínico forem superiores a 10 UB, ponderar: plasmaferese ou gamaglobulina endovenosa (1 mg/Kg/dia durante 2 dias), seguidas de 240 unidades de factor VIII porcínico /Kg; complexo de factor IX (75 a 100 unidades/Kg de 8/8 horas, com um máximo de 4 doses), caso persista a hemorragia.

### Caso clínico

B.S.S.A., 73 anos, sexo feminino, raça branca, internada no serviço de Medicina I do Hospital de Egas Moniz em Outubro de 1994, por quadro de discrasia hemorrágica grave. A doença actual teve início em Agosto de 1994, com internamento no Serviço de Urologia por hematúria total, apresentando analiticamente um valor de hemoglobina de 5,2 gr/dl e um aPTT de 73 seg (controlo=29,5), com um valor de TP e contagem plaquetária normais.

Para avaliação do quadro foram realizados ecografia renal e vesical que revelaram uma dilatação pielocalicial e do ureter à direita; urografia de eliminação que objectivou o ureter dilatado à esquerda e a não visualização dos dois terços distais do ureter direito; cistoscopia que identificou uma bexiga com coágulos organizados; e pielografia ascendente na qual não se conseguiu visualizar o terço médio do ureter direito. Estes achados eram compatíveis com a existência de coágulos, os quais provocariam a obstrução urinária, ou de um tumor do urotélio.

Verificou-se uma regressão completa da hematúria apenas com antibioterapia e suporte transfusional, mantendo, no entanto, um prolongamento do aPTT. A doente teve alta referenciada à consulta externa de Hematologia.

Uma TAC abdominal de reavaliação em ambulatório

mostrou um estudo renal normal, revelando apenas uma formação sólida na glândula supra-renal esquerda com dimensões de 3,2 x 3,3 cm.

Em Outubro de 1994, foi internada no Serviço de Medicina por sinais de anemia aguda, hematomas vários, algumas sufusões hemorrágicas e uma massa volumosa, de consistência dura, não pulsátil, ocupando o hipogastro e os quadrantes direitos. Nos antecedentes pessoais, não havia história de discrasia hemorrágica, transfusões sanguíneas ou ingestão de fármacos com interferência na coagulação. Apenas a salientar psoríase e colecistectomia em Julho de 1994, por litíase biliar sintomática, apresentando na altura um estudo da coagulação normal.

Laboratorialmente, Hb 4,8 g/dl, Hct 15%, aPTT 77 seg (controlo=31,2), TP 15,3 seg (controlo=13,2), plaquetas 359 000/mm<sup>3</sup>, fibrinogénio 522 mg/dl. A incubação do plasma do doente a 37°C durante duas horas com plasmas normais revelava um prolongamento do aPTT que passou para 84 seg, o que indicava a presença de inibidor. Da avaliação subsequente, confirmou-se a existência de inibidor do F VIII com um título de 128 U de Bethesda, com uma actividade de F VIII inferior a 0,5%.

Para esclarecimento da massa intra-abdominal e dispiste das situações mais frequentemente associadas a hemofilia adquirida foi efectuada TAC abdominopélvica que mostrou uma massa sólida envolvendo o arco duodenal, moderada hidroureteronefrose à direita, massa sólida na glândula supra-renal esquerda e hematoma do músculo psoas-iliaco condicionando um desvio esquerdo da bexiga. Os marcadores tumorais, ANA, sistema ENA, anticorpos anti-DNA, doseamento de imunoglobulinas, complementos e anticorpo anti-cardiolipina foram negativos ou dentro dos parâmetros da normalidade.

Como terapêutica, e além do suporte transfusional com concentrado eritrocitário, iniciou corticoterapia oral com prednisolona na dose de 1 mg/kg/dia. Ao 7.º dia, por se ter verificado um agravamento clínico, nomeadamente aumento da massa abdominal e aparecimento de hemorragia conjuntival, bem como laboratorial, objectivado por descida dos valores da hemoglobina, associou-se imunoglobulina intravenosa na dose de 0,4 g/kg/dia durante 5 dias. Ao 12.º dia por manutenção do quadro clínico e laboratorial, iniciou-se ciclofosfamida EV (500 mg no 1.º dia, 200 mg do 2.º ao 4.º dia), constantado-se então uma melhoria clínica, com regressão completa dos hematomas e diminuição progressiva da massa abdominal, assim como estabilização dos valores da hemoglobina, mantendo, no entanto, valores de aPTT prolongados e níveis diminuídos de factor VIII (Quadro 1).

Teve alta em Novembro de 1994, mantendo terapêutica imunossupressora com ciclosporina, na dose de 15mg/

Kg/dia durante 2 semanas, a qual foi reduzida progressivamente em função da normalização dos valores da coagulação e do F VIII até à sua suspensão, após 1 ano de terapêutica (Outubro de 1995) (Quadro 2).

Foi efectuada TAC abdominopélvica de reavaliação em Março de 1996, que evidenciou apenas a massa na glândula supra-renal esquerda, com dimensões ligeiramente superiores (3,8X3,4 cm), pelo que foi realizado estudo hormonal ( $D_4$  androstenodiona, de-hidroepian-drosterona, testosterona livre, metanefrinas totais e ácido vanilmandélico) que foi normal, bem como, e uma vez que os valores laboratoriais o permitiram, uma punção aspirativa da glândula supra-renal esquerda, que foi negativa para células neoplásicas.

A doente está assintomática, apresentando valores de hemoglobina de 12,5 g/dl, Hct 35,9 %, plaquetas 289 600/mm<sup>3</sup>, aPTT 36 seg (controlo=34), TP 13,3 seg (controlo=12,3), actividade de F VIII 41,9 % e desaparecimento do inibidor (Nov 96).

## Discussão

O desenvolvimento espontâneo de auto-anticorpos contra o F VIII, também denominado hemofilia adquirida, é uma entidade clínica com uma incidência extremamente rara e cuja etiologia é desconhecida. Estes auto-anticorpos dirigem-se contra epítomos funcionais da grande molécula do F VIII. Podem surgir associados a várias patologias, nomeadamente doenças auto-imunes, neoplasias hematológicas e não hematológicas, reacções medicamentosas, alterações dermatológicas ou puerpério; no entanto, na maioria dos casos não há associação identificável. Embora possa ocorrer em qualquer idade, tem uma maior incidência entre os 60 e 80 anos.

No nosso caso, pode-se estabelecer relação causal com a cirurgia, apesar de para além do acto cirúrgico ter havido contacto com vários fármacos — anestésicos e antibióticos — também eles responsáveis em alguns casos pelo aparecimento de auto-anticorpos anti F VIII, uma vez que nenhuma causa neoplásica foi detectada. A TAC abdominal de controlo já não evidenciava a massa referida inicialmente, pelo que concluímos que seria apenas hematoma retroperitoneal. O tumor da supra-renal esquerda não passa de um “incidentaloma”.

Para o seu diagnóstico, é importante a apresentação clínica, a ausência de diátese hemorrágica e os achados laboratoriais, nomeadamente aPPT prolongado, com TP, fribrinogénio, TT e contagem plaquetária normais, actividade de F VIII baixa e a presença de inibidor.

As opções terapêuticas são variadas, dependendo tam-

bém dos títulos de inibidores existentes. Em doentes que apresentam inibidor adquirido, mas sem evidência de hemorragia activa, a prevenção de fenómenos hemorrágicos é importante.

Uma vez desencadeada a hemorragia, deve-se agir rapidamente, e o controlo dos episódios hemorrágicos agudos passa pelo aumento dos níveis plasmáticos de F VIII, administrando concentrado de F VIII humano ou porcínico.

Outras opções incluem o uso de concentrado de F IX e F VII recombinante, estando, no entanto, reservados para situações em que os primeiros não foram eficazes. A gamaglobulina intravenosa também tem sido usada com algum sucesso.

De grande consenso é uso da prednisolona, a iniciar imediatamente aquando do diagnóstico, podendo posteriormente associar-se a ciclofosfamida. Quando este esquema é ineficaz, outros agentes imunossuppressores têm sido utilizados.

No nosso caso, verificou-se falência da terapêutica com corticóides e imunoglobulina. Não foi utilizado F VIII porcínico pela dificuldade de obtenção do mesmo e pelo custo monetário (neste caso, haveria um custo de cerca de 60 milhões de escudos por cada 15 dias de tratamento). A imunossupressão com ciclofosfamida resolveu o problema hemorrágico agudo da doente. Após a alta e uma vez que não havia discrasia hemorrágica, mas se mantinha um aPTT prolongado, presença de título alto de inibidor e actividade de F VIII baixa, o que fazia prever uma terapêutica prolongada, optou-se por fazer imunomodulação com ciclosporina. Esta, em terapêutica a longo prazo, tem menos efeitos adversos que a ciclofosfamida, que não tem indicação para tratamentos superiores a 6 semanas na hemofilia adquirida. Verificou-se uma redução gradual do título de inibidor com a ciclosporina e, mesmo após a sua interrupção, houve melhoria dos parâmetros laboratoriais até ao desaparecimento do inibidor.

Garvey apenas sugere o uso da ciclosporina quando há falência dos outros esquemas terapêuticos, não havendo referência às doses ou à duração do tratamento.

Apesar de estarmos perante uma doença clinicamente heterogénea com alternativas terapêuticas múltiplas, mais estudos randomizados vão ser necessários para a descoberta de novos tratamentos. Assim, futuros progressos na abordagem destes doentes irão basear-se em avanços sobre o conhecimento da molécula do factor VIII e sobre a resposta imune<sup>27</sup>.

## Bibliografia

1. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981;45:200-203.
2. Lusher JM. Acquired inhibitors to factor VIII in non-hemophilic patients. In: Craij Kessler, eds. *Acquired Hemophilia* 2nd ed. Princeton. Excerpta Medica Inc. 1995;1-8.
3. Kessler CM: An introduction to factor VIII inhibitors: the detection and quantitation. *Am J Med* 1991;vol 91.suppl 5A:1-5.
4. Green D. Acquired Factor VIII Inhibitors and immunosuppression of autoantibodies. In: Craij Kessler, eds. *Acquired Hemophilia* 2nd ed. Princeton. Excerpta Medica Inc. 1995;25-40.
5. Hoyer LW, Scandella D: Factor VIII inhibitors: structure and function in autoantibody and hemophilia A patients. *Seminars in Hematology* 1994; 2(2) 4:1-5.
6. Hultin MB: Acquired inhibitors in malignant and nonmalignant disease states. *Am J Med* 1991;vol 91.suppl 5A:9-13.
7. Garvey MB: Incidence and management of patients with acquired factor VIII inhibitors: The practical experience of a tertiary care Hospital. In: Craij Kessler, eds. *Acquired Hemophilia* 2nd ed. Princeton. Excerpta Medica Inc. 1995;91-111.
8. Ludlam CA, Morrison AE, Kessler C. Treatment of acquired hemophilia. *Seminars in Hematology* 1994; 2(2) 4:16-19.
9. Kasper CK. Laboratory diagnosis of factor VIII inhibitors. In: Craij Kessler, eds. *Acquired Hemophilia* 2nd ed. Princeton. Excerpta Medica Inc. 1995;9-23.
10. Green D: Cytotoxic suppression of acquired factor VIII:C inhibitors. *Am J Med* 1991;91(suppl 5A):14-19.
11. Kasper CK. Raising factor VIII levels in patients with acquired factor VIII inhibitors. In: Craij Kessler, eds. *Acquired Hemophilia* 2nd ed. Princeton. Excerpta Medica Inc. 1995;41-69.
12. Kernoff PBA. Rationale and evolution of therapy with porcine factor VIII:C. *Am J Med* 1991;91(suppl 5A):20-22.
13. Kernoff PBA, Thomas ND, Lilley PA et al. Clinical experience with polyelectrolyte-fractionated porcine factor VIII concentrate in the treatment of hemophiliacs with antibodies to factor VIII. *Blood* 1984; 63:31-41.
14. Hay CRM, Bolton-Maggs P: Porcine factor VIII in the management of patients with factor VIII inhibitors. *Transfusion Med Rev* 1991; vol V(2):145-151.
15. Kessler CM. The treatment of acquired factor VIII inhibitors: Worldwide experience with porcine factor VIII. In: Craij Kessler, eds. *Acquired Hemophilia* 2nd ed. Princeton. Excerpta Medica Inc. 1995;71-89.
16. Negrier C. The use of porcine factor VIII in France. *Seminars in Hematology* 1994; 2 (2) 4:29-32.
17. Kessler CM. Factor VIII inhibitors-an algorithmic approach to treatment. *Seminars in Hematology* 1994; 2(2) 4:33-36.
18. Lusher JM. Use of factor VIII bypassing agents to control bleeding in patients with acquired factor VIII inhibitors. In: Craij Kessler, eds. *Acquired Hemophilia* 2nd ed. Princeton. Excerpta Medica Inc. 1995; 113-129.
19. Lusher JM. Perspectives on the use of factor IX complex concentrates in the treatment of bleeding in persons with acquired factor VIII inhibition. *Am J Med* 1991;91(suppl 5A):30-34.
20. Schwartz RS, Gabriel DA, Aledort LM et al. A prospective study of treatment of acquired (autoimmune) factor VIII inhibitors with intravenous gammaglobulin. *Blood* 1995; 86:797-804.
21. Sultan Y, Maisonneuve P, Kazatchkine MD, Nydegger UE: Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1984; 2:765-768.
22. Sultan Y, Kazatchkine MD et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of spontaneously acquired factor VIII:C inhibitors. *Am J Med* 1991;91(suppl 5A):35-39.
23. Sultan Y, Kazatchkine et al. The use of immunoglobulins in the treatment of factor VIII inhibitors. *Seminars in Hematology* 1994;2(2) 4:65-66.
24. Green D. Immunosuppression of patients with acquired factor VIII inhibitors. *Seminars in Hematology* 1994;2(2) 4:60-61.
25. Lian ECY, Larcada AF, Chiu AYZ. Combination immunosuppressive therapy after factor VIII infusion for acquired factor VIII inhibitor. *Ann Intern Med* 1989; 110: 774-778.
26. Kasper CK. Algorithm for management of patients with acquired hemophilia. In: Craij Kessler, eds. *Acquired Hemophilia* 2nd ed. Princeton. Excerpta Medica Inc. 1995;149-153.
27. Hoyer LW. Future approaches to factor VIII inhibitors therapy. *Am J Med* 1991;91(suppl 5A):40-44.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr<sup>a</sup>. Esmeralda e à Dr<sup>a</sup>. Teresa Barata-Feyo, do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Egas Moniz, toda a colaboração prestada na determinação dos títulos de inibidores do F VIII e da actividade do F VIII.