



## Casos Clínicos

# Hemofilia B adquirida: Reporte de un caso

## Acquired hemophilia B: Report of a case

Jorge Yarinsueca-Gutierrez<sup>1</sup>, Oscar Ruiz-Franco<sup>2</sup>, Fausto Garmendia-Lorena<sup>3</sup>

### Introducción

La hemofilia adquirida es un trastorno de la coagulación poco frecuente, con una incidencia estimada de aproximadamente<sup>(1)</sup>. 5 casos por millón de personas/año. Es causada por autoanticuerpos circulantes que inhiben factores de la coagulación, principalmente el F VIII. La media de edad al diagnóstico es de 65 años, sin un claro predominio entre ambos sexos<sup>(2)</sup>.

Es considerada idiopática en el 60% de los casos, estando asociada a enfermedades autoinmunes en un 20%. Dentro de este porcentaje se destaca una asociación con la artritis reumatoidea (AR) en un 4-8% de los casos<sup>(3)</sup>. Puede también asociarse a neoplasias tanto sólidas como hematológicas, embarazo y transfusiones múltiples<sup>(4)</sup>.

Determina una alta morbilidad y mortalidad dependiente de varios aspectos: magnitud del sangrado, edad avanzada del paciente, enfermedades subyacentes y efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor<sup>(5)</sup>.

Un porcentaje considerable de pacientes con hemofilia adquirida mueren a causa de un diagnóstico tardío con el consecuente retraso en el inicio del tratamiento. En ello radica la importancia de su reconocimiento temprano<sup>(6)</sup>.

Las hemofilias adquiridas son de difícil reconocimiento y manejo, llegando a producir sangrados severos espontáneos o con traumas leves. La ocurrencia de inhibidor adquirido contra el factor IX es extremadamente rara (15%), ya que los anticuerpos están invariablemente dirigidos contra el factor VIII y no hacia el factor IX<sup>(1)</sup>. La incidencia de la producción del inhibidor del factor VIII y IX es de 1 caso por millón de habitantes por año contra el factor VIII y IX<sup>(1)</sup>.

En todo paciente de hemofilia A, hemofilia B y hemofilia adquirida debe realizarse la determinación del inhibidor<sup>(5)</sup>.

La mayoría de los pacientes son de edad avanzada y sin enfermedad de base, pero en los pacientes en que se encuentra una enfermedad asociada las más frecuentes son: lupus eritematoso sistémico<sup>(6)</sup>, artritis reumatoidea, asma, mieloma múltiple, linfomas, reacciones alérgicas, medicamentos y algunos tumores sólidos<sup>(7,8)</sup>; siendo su causa en 40-50% de hemofilia A y B adquiridas<sup>(9)</sup>. Ambos sexos resultan afectados<sup>(10)</sup>.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son sangrados por mucosa, piel y formación de hematomas, con menor frecuencia las hemartrosis, ya que estas últimas son frecuentes en la hemofilia clásica. El hallazgo de laboratorio más prominente es la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina, que no se acorta al mezclarlo con el plasma normal<sup>(1-3)</sup>.

### Descripción del caso

Paciente masculino, de 74 años de edad, presenta sangrado permanente en napa durante más de 4 días después de extracción dentaria del incisivo central inferior antes de su ingreso al hospital, concomitantemente equimosis en región del mentón izquierdo. Al 10º día de hospitalizado presenta equimosis en el antebrazo derecho.

Antecedentes: Brucelosis a la edad de 15 años. Amaurosis de ojo derecho por glaucoma hace 7 años. Hace 4 años diagnosticado de anemia perniciosa y hipotiroidismo primario. Padre falleció de cirrosis hace 30 años.

Examen físico: Equimosis de 4x3cm en región mentoniana izquierda y palidez moderada de piel y mucosas. Resto de examen normal.

Exámenes de laboratorio: El tiempo parcial de tromboplastina activada (TPPA) fue 110 seg (VN: 27.3-47.3), el TPPA corregido fue 74 seg. El INR: 0.87 (VN 1-1.5),

<sup>1</sup>Médico internista, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). ID ORCID: 0000/0001-9439-276x. <sup>2</sup>Médico hematólogo, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. ID ORCID: 0000-0002-7178-0673. <sup>3</sup>Médico endocrinólogo. Docente Extraordinario Experto, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. ID ORCID: 0000-0002-6513-8743.

fibrinógeno 256 mg/dl (VN: 200-400 mg/dl), tiempo de sangría 1 min (VN: menos de 3 min), Antitrombina III por inmunodifusión radial 15.4 mg/dl (VN: 19-39), Factor IX: 6% (VN: mayor 60%). Factor VIII: 100% (VN: 50-150%). Hemoglobina 6.6 g/dl, hematocrito 19%, VCM: 97.4 fl, HCM 33.8 pg, y RDW 15.1%; leucocitos 17450 por mm<sup>3</sup>, neutrófilos 77%, monocitos 5%, eosinófilos 0%, plaquetas 230000 por mm<sup>3</sup>; Proteínas totales 4.8 gr/dl, albumina: 2.3 gr/dl, bilirrubina total 0.30, fosfata alcalina 67 U/l, TGO 27 U/l, TGP 10 U/l; creatinina sérica 1.8 mg/dl, urea sérica 128.5 mg/dl; glucosa 171 mg/dl, NA sérico 134 mg/dl, K sérico 4.31 mg/dl.

Durante su hospitalización se repitieron los siguientes exámenes: Proteínas totales 6.5 gr/dl, albumina 3.7 gr/dl, globulina 2.8 gr/dl, bilirrubina total 0.70 mg%, BD: 0.20 mg%, BI: 0.5 mg%. Fosfata alcalina 92 U/l, TGO: 20 U/l, TGP: 13/l; creatinina sérica 27 mg/dl, depuración de creatinina 83.27 ml/min. Na sérico 135 mg/dl, K 2.55 mg/dl, dímero D 1.67 ug/ml (VN menos de 0.5). Elisa para HIV: no reactivo, pruebas serológicas: no reactivo, HTLV I-II no reactivo, Proteinograma electroforético: normal. Aspirado de médula ósea: hemosiderina 0, celularidad 5+, relación M/E 2/1. Conclusión: anemia ferropénica con detención en la maduración, hiperplasia megacariocítica reactiva.

Ecografía abdominal: colecistitis crónica litiasica, Rx de pulmones normal.

Exámenes realizados en el Hospital Rebagliati: TPPA 91.92 seg (VN 26-38), TPPA corregido 68.46 seg, actividad de Protrombina 111.69% (VN 75-120), tiempo de Trombina 17.77 seg (VN 17-21), fibrinógeno derivado 351.06 mg/dl (VN 200-400), factor IX 1.2% (VN 50-150), inhibidor de factor IX titulación 2.3 UB/ml.

El tratamiento consistió en hidratación, ceftriaxona 2 gr EV c/24 hrs y clindamicina 600 mg EV C/8 hrs por 14 días. Por no tener disponibilidad de factor IX se utilizó plasma fresco congelado 30 cc/Kg, recibiendo en total 7 unidades y 4 unidades de paquete globular, asimismo, recibió prednisona 50 mg/d por 10 días, deteniendo el sangrado, siendo su evolución favorable y dado de alta el día 22 de hospitalización, clínicamente asintomático. No se encontró una patología de base ni antecedentes farmacológicos.

## Discusión

Al igual que en la mayoría de hemofilias adquiridas, no se encontró ninguna enfermedad concomitante. Las hemofilias adquiridas son frecuentes en la edad avanzada<sup>(3)</sup> como en este caso.

La hemofilia adquirida también ocurre durante el puerperio, en quienes la historia natural probablemente es diferente con mayor tendencia a las remisiones espontáneas<sup>(9)</sup>. Los pacientes con inhibidores adquiridos<sup>(9-11)</sup>, son anticuerpos

en la mayoría son IgG, siendo frecuente los sangrados en la piel y mucosas y menos frecuente las hemartrosis, que se presenta en la hemofilia clásica<sup>(3)</sup>. En este caso se presentó post-extracción dentaria.

El hallazgo en el laboratorio de los anticuerpos contra el factor IX que tienen un tiempo parcial de tromboplastina activada (TPPA) prolongada debe ser distinguido de la deficiencia congénita de factor IX y otras causas de TPPA prolongado como: hemofilia A, enfermedad de von Willebrand. Mediante el TPPA corregido, donde la adición de plasma normal al plasma con deficiencia de un factor corrige el TPPA y la adición de plasma normal a los plasmas con un inhibidor persiste el TPPA prolongado<sup>(3)</sup>.

Si TPPA sigue prolongado, que sugiere la presencia de un inhibidor, se debe realizar la dosificación de factor VIII, IX, XI, de factor von Willebrand y descartar el síndrome antifosfolipídico. Asimismo, debe hacerse la prueba de Bethesda que establece el diagnóstico y cuantifica el inhibidor. En el caso que se presenta la determinación del factor IX fue de 1.2 % (VN:50-150%) y la prueba de Bethesda determinó la presencia de inhibidor del factor IX que fue cuantificado en 2.3 UB/ml, confirmándose el diagnóstico de hemofilia B adquirida. Los inhibidores del factor IX pueden remitir espontáneamente, usualmente dentro de 1 a 7 meses después del diagnóstico<sup>(12)</sup>.

Una vez confirmado el diagnóstico de hemofilia adquirida, el tratamiento ideal es detener el sangrado y la eliminación del autoanticuerpo. El primero se logra administrando el factor IX y en el segundo se neutraliza los inhibidores adquiridos<sup>(13-15)</sup>.

Este paciente recibió plasma fresco congelado y paquete globular, presentando una evolución favorable deteniéndose el sangrado, no recibió tratamiento contra el inhibidor en razón que inhibidor contra el factor IX es bajo, de 2.3 UB/ml (VN: menor 0.6), indicándose el tratamiento en valores mayores de 30 unidades Bethesda y con sangrado grave.

## Conclusión

Se trata de un paciente que presentó una hemorragia post extracción dentaria, que tuvo una duración de 4 días. Se realizaron las pruebas de coagulación, destacando un TPPA prolongado, que condujo a realizar el TPPA corregido y solicitar la determinación de factor IX e inhibidor del factor B en un centro referencial. Asimismo, el paciente no presentó una historia hemorrágica como antecedente, por lo que se consideró que se trataba de una alteración de la coagulación adquirida; por lo tanto, es importante realizar un diagnóstico precoz y oportuno, ya que las transfusiones sanguíneas estimularían la producción de anticuerpos que empeoraría el síndrome hemorrágico.

## Referencias bibliográficas

1. **Vuan MF, Morin A, Añón X, Casada V, Sosa L.** Hemofilia adquirida. Presentación de caso clínico y revisión de la bibliografía. *Rev. Urug. Med. Int.* 2020;5(1):41-46. [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2393-67972020000100041&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2393-67972020000100041&lng=es). Epub 01-Mar-2020. <https://doi.org/10.26445/05.01.5>.
2. **Biggs R.** Jaundice and antibodies directed against factors VIII and IX in patients treated for haemophilia or Christmas disease in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 1974; 26(3):313-29. doi: 10.1111/j.1365-2141.1974.tb00476.x. PMID: 4852608.
3. **Sossa Melo CL, Jiménez Sanguino SI, Rodríguez P.** Inhibidores contra los factores de la coagulación adquiridos espontáneamente: Hemofilia B adquirida. *Med UNAB.* 2003; 6(16):36-8.
4. **Miller K, Neely JE, Krivit W, Edson JR.** Spontaneously acquired factor IX inhibitor in a nonhemophiliac child. *J Pediatr.* 1978;93(2):232-4. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80502-2. PMID: 671155.
5. **Castro O, Farber LR, Clyne LP.** Circulating anticoagulants against factors IX and XI in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1972;77(4):543-8. doi: 10.7326/0003-4819-77-4-543. PMID: 4642734.
6. **Brettler DB.** Inhibitors in congenital haemophilia. *Baillieres Clin Haematol.* 1996;9(2):319-29. doi: 10.1016/s0950-3536(96)80066-7. PMID: 8800508.
7. **Hay CRM, The 2000 United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO).** Inhibitor Guidelines. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis* 1 July 2002;32(Suppl.1):19-21. <https://doi.org/10.1159/000057295>
8. **Ozsoylu S, Ozer FL.** Acquired factor IX deficiency. A report of two cases. *Acta Haematol.* 1973;50(5):305-14. doi: 10.1159/000208364. PMID: 4202635.
9. **Margolius A Jr, Jackson DP, Ratnoff OD.** Circulating anticoagulants: a study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1961;40:145-202. PMID: 13766695.
10. **Largo R, Sigg P, von Felten A, Straub PW.** Acquired factor-IX inhibitor in a nonhaemophilic patient with autoimmune disease. *Br J Haematol.* 1974;26(1):129-40. doi: 10.1111/j.1365-2141.1974.tb00456.x. PMID: 4211775.
11. **Söhngen D, Specker C, Bach D, Kuntz BM, Burk M, Aul C, et al.** Acquired factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. *Ann Hematol.* 1997;74(2):89-93. doi: 10.1007/s002770050263. PMID: 9063379.
12. **Cohen AJ, Kessler CM.** Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9(2):331-354.
13. **Bidwell E.** Acquired inhibitor of coagulants. *Annual Review of Medicine* 1969;20:63-74.
14. **Key NS.** Inhibitors in congenital coagulation disorders. *British Journal of Haematology,* 2004;127(4):379-391. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05168.x>
15. **Kessler CM, Knöbl P.** Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol.* 2015 Dec;95 Suppl 81:36-44. doi: 10.1111/ejh.12689. PMID: 26679396.
16. **Milanesio M, Tabares AH, Caeiro GA, Olmedo J, Montivero AR.** Hemofilia adquirida. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba.* 2022; 79(1):57-60. doi: 10.31053/1853.0605.v79.n1.34045. PMID: 35312247; PMCID: PMC9004293.
17. **Schep SJ, Schutgens REG, Fischer K, Boes ML.** Review of immune tolerance induction in hemophilia A. *Blood Rev ;* 2018;32(4):326-338.
18. **García-Chávez J, Vela-Ojeda J, García-Manzano, Aurora; Majluf-Cruz A.** Respuesta a largo plazo con rituximab en una paciente con hemofilia adquirida. *Rev Invest Clin* 2011;63(2): 210-2.
19. **González-Vacarezza N, Alemán A, Pérez-Galán A.** Concentrado de complejo protrombínico para el tratamiento de deficiencias congénitas o adquiridas en factores de coagulación. IP-12-011-015, 2012. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.
20. **Conte LG, Figueroa G, Aravena P, Gonzales N, Araos HD, Cuneo VM.** Hemofilia adquirida tratada con anti CD20, un anticuerpo anti linfocito B. *Rev. Méd. Chile [Internet].* 2011; 139(3):357-361. [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872011000300012&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000300012&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000300012>.
21. **Garvey B.** Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *British Journal of Haematology,* 2008;141:149-169. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07054.x>
22. **Sossa M, Claudia L, Jiménez Sanguino SI, Rodríguez P.** Inhibidores contra los factores de la coagulación adquiridos espontáneamente: Hemofilia B adquirida / Coagulation factor inhibitors acquired spontaneously: acquired hemophilia B. *MedUNAB ;* 2003;6(16):36-38.
23. **Cahill MR, Colvin BT.** Haemophilia. *Postgrad Med J.* 1997;73(858):201-6. doi: 10.1136/pgmj.73.858.201. PMID: 9156121; PMCID: PMC2431274.
24. **VanAken, WG.** The potential impact of recombinant factor VIII on hemophilia care and the demand for blood and blood products. *Transfus Med Rev* 1997;11(1):6-14.

**Contribución de autoría:** JYG aportó idea de investigación, recolección de información, análisis estadístico, revisión, diseño, análisis estadístico, revisión, bibliografía. ORF y FGL revisión, bibliografía e información bibliográfica.

**Conflicto de interés:** Los autores no tienen conflicto de interés con la publicación de este trabajo.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Citar como:** Yarinsueca-Gutierrez J, Ruiz-Franco O, Garmendia-Lorena F. Hemofilia B adquirida: Reporte de un caso. *Diagnóstico (Lima).* 2024;63(1):27-29.

**DOI:** <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v63i1.499>

**Correspondencia:** Dr. Fausto Garmendia Lorena. Docente Extraordinario Experto Facultad de Medicina, UNMSM.

**Correo electrónico:** [garmendiafausto@gmail.com](mailto:garmendiafausto@gmail.com)

**Teléfono:** + 51 981-903903