

HEMOFILIA ADQUIRIDA COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE RECIDIVA DE ADENOCARCINOMA COLORRECTAL

NOEL LORENZO VILLALBA¹, ABRAR-AHMAD ZULFIQAR¹, MARIA BELÉN ALONSO ORTIZ²,
XAVIER JANNOT¹, ANEZKA SYROVATKOVA¹, EMMANUEL ANDRES¹

¹Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Francia,

²Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

Resumen Presentamos el caso de un varón de 86 años con un hematoma espontáneo en el músculo iliaco izquierdo y diagnóstico previo de cáncer de colon en 1998 (estadio pT3N0M0), tratado quirúrgicamente mediante colectomía transversal, considerado en remisión completa. Tras realización de estudios complementarios se demostró la presencia de autoanticuerpos inhibidores del Factor VIII que confirmaron el diagnóstico de hemofilia adquirida. Durante el ingreso el paciente presentó un sangrado digestivo bajo que conllevó al descubrimiento de recidiva del adenocarcinoma colorrectal tratado previamente. Respondió de forma favorable a la terapia inicial con corticoides sistémicos y el complejo coagulante anti inhibidor que incluye el Factor VII activado [FEIBA].

Palabras clave: hematoma espontáneo, hemofilia adquirida, anticuerpos anti Factor VIII

Abstract *Acquired hemophilia as the initial manifestation of colorectal cancer's recurrence.* We report the case of an 86-year-old man presenting with a spontaneous hematoma in the left iliac muscle and previous diagnosis of colon cancer in 1998 (stage pT3N0M0) treated with transverse colectomy and considered in complete remission. After a complete study, it was possible to identify the presence of Factor VIII inhibitors antibodies that confirmed the presence of acquired hemophilia. During hospitalization the patient presented a lower gastrointestinal bleeding leading to the diagnosis of recurrence of a previously treated colorectal adenocarcinoma. He responded to initial therapy with systemic corticoids and anti-inhibitory coagulant complex which includes activated VII Factor [FEIBA].

Key words: spontaneous hematoma, acquired hemophilia, anti Factor VIII antibodies

La hemofilia A adquirida (AHA, por *Acquired Hemophilia A*) es una enfermedad infrecuente de base autoinmune causada por el desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra epítomos funcionales del Factor VIII de la coagulación (FVIII)¹. Las hemorragias espontáneas o inducidas por sangrado, cirugía, trauma u otros procedimientos invasivos caracterizan esta condición médica. Es importante mencionar que los pacientes con hemofilia A congénita también pueden desarrollar anticuerpos inhibidores contra el FVIII, pero estos alo-anticuerpos tienen diferentes propiedades clínicas y de laboratorio².

Caso clínico

Varón de 86 años que ingresó en el Servicio de Medicina Interna por hematoma espontáneo en la región glútea izquierda, desarrollado 24 horas antes de su internación, y anemia. Entre sus antecedentes médicos cabe destacar, hipertensión arterial grado II, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus tipo 2 y cáncer de colon (estadio pT3N0M0), diagnosticado en 1998 y tratado mediante colectomía transversal, en remisión completa hasta la actualidad.

Estaba en tratamiento ambulatorio con aspirina 75 mg/día, metformina 850 mg dos veces al día y repaglinida 0.5 mg/día. Su historia familiar era irrelevante. Se desconocían hasta el momento alergias medicamentosas y alimentarias.

El examen físico reveló un paciente consciente y alerta, con pulso regular de 84 latidos/min, presión arterial 120/70 mmHg, frecuencia respiratoria 16 respiraciones/min y saturación de oxígeno del 95% sin necesidad de oxígeno suplementario. El examen local reveló la presencia de un hematoma de aproximadamente 15x10 cm situado en la región glútea izquierda. Los ruidos cardíacos eran regulares sin frotes ni soplos. La auscultación pulmonar era limpia. El resto del examen físico sin hallazgos relevantes.

Recibido: 5-X-2020

Aceptado: 29-X-2020

Dirección postal: Noel Lorenzo Villalba, Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg, France
e-mail: noellorenzo@gmail.com

Los análisis de sangre mostraron niveles de proteína C reactiva elevados (204 mg/l), hemoglobina 6.2 g/dl (2 meses antes, 10 g/dl), leucocitosis ($15.2 \times 10^9/l$) con predominio de neutrófilos polinucleares ($11.27 \times 10^9/l$) y trombocitopenia ($133 \times 10^9/l$). La tasa de filtración glomerular (TFG) fue 26 ml/min, mientras que la creatinina sérica 194.1 $\mu\text{mol/l}$ y la urea 20.3 mmol/l. Los electrolitos y las pruebas de función hepática estuvieron dentro de los rangos de normalidad. El tiempo de protrombina fue del 73%.

El escáner abdominal realizado sin contraste demostró la presencia de un hematoma en músculo iliaco izquierdo con una extensión de 7 cm en el plano axial y unos 17 cm en el plano cráneo-caudal. Además, se evidenciaba mínima infiltración de la grasa peritoneal adyacente y del tejido subcutáneo del glúteo izquierdo. No se objetivaron otras colecciones hemáticas ni datos de fracturas óseas en los cortes realizados (Fig. 1).

Se suspendió inmediatamente el tratamiento con aspirina y se transfundieron dos concentrados de hemáties. No hubo indicación de intervención quirúrgica. Sin embargo, dos días después del ingreso, el paciente presentó un episodio de sangrado digestivo bajo, con progresión del hematoma en glúteo (Fig. 2), así como nueva anemia (Hb 7.2 g/dl): y descenso leve de las cifras de plaquetas ($90 \times 10^9/l$).

En ese momento se solicitó nuevo control de coagulación que demostró un tiempo de protrombina del 66% y un tiempo

de tromboplastina parcial activada prolongado (TTPa) 1.7 (normal: 0.7-1.2). Se amplió el estudio de coagulación mediante la determinación de factores de coagulación: Factor VII, Factor IX y XI fueron normales, pero los niveles del Factor XII y Factor VIII fueron bajos (46%, normal: > 60% y 13%, normal: 60-150%, respectivamente). Por otra parte, se demostró la presencia de autoanticuerpos inhibitorios del Factor VIII (2 unidades Bethesda).

Los niveles del antígeno de von Willebrand fueron altos (350%, normal: 50-150), así como del cofactor de ristocetina (340%, normal: 50-150). Es de señalar que el tiempo de oclusión fue normal, lo que ayudó a descartar la enfermedad de von Willebrand o una trombopatía hereditaria significativa. La inmunofenotipificación de linfocitos fue normal. Asimismo, se llevaron a cabo estudios endoscópicos dirigidos para descartar lesiones agudas de sangrado digestivo. En la colonoscopia se informó lesión sospechosa a nivel de la anastomosis ileo-cólica sin signos de sangrado activo.

Se inició tratamiento con FEIBA a dosis de 50 U/kg/12 horas durante 48 horas junto con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día durante 4 semanas. Se consideró la remisión completa de la enfermedad hematológica al demostrarse niveles indetectables de anticuerpos inhibitorios del Factor VIII a las 6 semanas. Se realizó una segunda colonoscopia para toma de biopsia, confirmando el diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal.

Fig. 1.— Hematoma de músculo iliaco izquierdo 7 × 17 cm



Fig. 2.— Progresión del hematoma con afectación de ambas regiones glúteas



Discusión

Los autoanticuerpos que más frecuentemente afectan a la actividad de los factores de coagulación y conducen a un trastorno hemorrágico se dirigen contra la actividad del Factor VIII de la coagulación, interfiriendo en el buen funcionamiento de la misma. Esta afección es conocida como hemofilia A adquirida (HAA)³.

Este tipo de hemofilia es un trastorno poco común con una incidencia media anual de un caso por millón de habitantes, afectando fundamentalmente a personas mayores sin historia previa familiar o personal de sangrado⁴. Las manifestaciones clínicas típicas son púrpura cutánea extensa y hemorragias internas⁵. El evento hemorrágico que precipita el diagnóstico puede ser espontáneo (como ocurre en el caso que presentamos), secundario a traumatismo, cirugía o asociado al período periparto. Según registros previos, los pacientes con hemorragia más grave tienen títulos de anticuerpos inhibidores significativamente más altos, niveles de hemoglobina más bajos y un aumento de los eventos hemorrágicos en los tejidos profundos^{2, 6}.

Esta entidad nosológica se ha asociado a trastornos autoinmunitarios, estados de posparto y toma de algunos fármacos. Los trastornos autoinmunitarios incluyen: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), tiroiditis autoinmune y síndrome de Sjögren, aunque en estos casos se ha informado la coexistencia de anticuerpos antifosfolípidos. Por su parte, la leucemia linfocítica crónica (LLC) es la neoplasia hematológica maligna más frecuentemente relacionada con la HAA^{5, 6}. Recientemente, se ha comunicado la asociación con otras enfermedades como la infección del tracto urinario, infección por el virus influenza A y vasculitis urticaria⁶.

Sin embargo, los autoanticuerpos anti-factor VIII son una complicación poco común de los tumores sólidos. No obstante, esta asociación es más frecuente en los adenocarcinomas de próstata y pulmón⁶. Esta condición patológica puede atribuirse a un desequilibrio en el sistema inmunológico asociado al proceso del cáncer. Sin embargo, la verdadera causalidad y el mecanismo subyacente por el cual las células cancerosas inducen autoanticuerpos contra el factor VIII es aún incierta⁷. En la mayoría de los casos descritos en la literatura hubo una estrecha relación temporal entre la detección de los anticuerpos y el diagnóstico del tumor, como ocurre en nuestro caso⁶. En este paciente, inicialmente no pudimos identificar una causa subyacente, pero el desarrollo de la hemorragia digestiva baja permitió identificar una lesión sospechosa de malignidad que se confirmó posteriormente por el estudio anatómo-patológico.

El paciente respondió de forma favorable a la terapia inicial dirigida a tratar la HAA; sin embargo, aún no ha iniciado tratamiento específico para la recidiva del cáncer colorrectal. Esta cuestión supone una preocupación añadida; la remisión total y la remisión parcial de la HAA según las diferentes series publicadas pueden alcanzar el 47% y el 25%, respectivamente, mientras que la progresión de la enfermedad puede presentarse hasta en el 6.3% de los casos⁶.

En conclusión, la hemofilia A adquirida representa una emergencia terapéutica que puede poner en peligro la vida del paciente. Por ello, en las personas mayores

con inicio de complicaciones hemorrágicas agudas, además de considerar la fragilidad capilar, la toma de antiagregantes, anticoagulantes y/o corticoides o la existencia de traumatismos previos, hay que considerar la posibilidad de una hemofilia A adquirida. Siempre que sea posible se debe buscar la causa subyacente, ya que es un factor predictor de buena respuesta y menor recaída.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Cohen AJ, Kessler CM. Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9: 331-54.
2. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45: 200-3.
3. Gawryl MS, Hoyer LW. Inactivation of factor VIII coagulant activity by two different types of human antibodies. *Blood* 1982; 60: 1103-9.
4. Attout H. Acquired haemophilia associated with urticarial vasculitis. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020; 7:001660.
5. Federación Mundial de Hemofilia. Hemofilia Adquirida. Edición revisada, 2012. En: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1187.pdf>; consultado septiembre 2020.
6. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 622-31.
7. Napolitano M, Siragusa S, Mancuso S, Kessler CM. Acquired haemophilia in cancer: A systematic and critical literature review. *Haemophilia* 2018; 24: 43-56.