

## HEMOFILIA PARANEOPLÁSICA ADQUIRIDA SECUNDARIA A ADENOCARCINOMA DE LA AMPOLLA DE VATER

DANAY CABALLERO HERNÁNDEZ<sup>1</sup>, MARÍA LETICIA RAPAN<sup>1</sup>, CARLOS AMELL MENCO<sup>1</sup>, MARCELO IASTREBNER<sup>1</sup>, PATRICIA R. DO NASCIMENTO<sup>2</sup>, DARIO A. RUEDA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Sanatorio Sagrado Corazón, <sup>2</sup>Instituto William Osler, <sup>3</sup>Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Sagrado Corazón, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La hemofilia adquirida A es un desorden hemorrágico inusual de origen autoinmune que resulta en la formación de autoanticuerpos dirigidos contra el factor VIII de la coagulación. Estos autoanticuerpos pueden actuar neutralizando parcial o completamente la activación o función del factor, o también pueden acelerar su eliminación de la circulación. La incidencia mundial de la enfermedad es de 1.5 casos por millón de habitantes por año. En cerca del 50% de los pacientes se puede detectar una enfermedad subyacente que se presume responsable de la producción de los autoanticuerpos. Se presenta el caso de un varón con hemofilia adquirida A, en contexto de adenocarcinoma de la ampolla de Vater.

**Palabra clave:** hemofilia A, trastornos de las proteínas de coagulación, neoplasias del conducto colédoco

**Abstract** *Acquired paraneoplastic hemophilia secondary to Vater's ampulla adenocarcinoma.* Acquired hemophilia A is an unusual bleeding disorder of autoimmune origin resulting in the formation of autoantibodies directed against coagulation factor VIII. These autoantibodies can act by partially or completely neutralizing the activation or function of the factor, or they can also accelerate its elimination from the circulation. The global incidence of the disease is 1.5 cases per million inhabitants per year. In nearly 50% of cases, an underlying disease that is presumed responsible to produce autoantibodies can be detected. We report a case with acquired hemophilia A, in a patient with Vater's ampulla adenocarcinoma.

**Key words:** hemophilia A, coagulation protein disorders, common bile duct neoplasms

La hemofilia adquirida (HA) es un trastorno de la coagulación de origen autoinmune, infrecuente y potencialmente fatal, resultado de la formación de autoanticuerpos que inhiben parcial o completamente la actividad de los factores de la coagulación (FC), o que aceleran su eliminación de la circulación. Según el anticuerpo esté dirigido contra el factor VIII (FVIII) o el factor IX (FIX), se denomina hemofilia adquirida A (HAA) o hemofilia adquirida B, respectivamente. La HAA es la diátesis hemorrágica secundaria a inhibidores específicos más frecuente<sup>1-4</sup>.

La incidencia de HAA es de 1.5 casos por millón de habitantes por año, con una distribución bimodal, que tiene su primer pico entre los 21 y 30 años, afectando más a mujeres en el periparto o con antecedentes de enfermedades autoinmunes, y su segundo pico en mayores de 60 años<sup>1, 5-7</sup>.

Está asociada con una alta tasa de morbimortalidad, pues genera hemorragias graves hasta en el 90% de los

pacientes afectados, con una mortalidad que oscila entre el 8% y 22%<sup>7</sup>.

El 50% de las HAA tienen una enfermedad subyacente responsable de la producción de los autoanticuerpos, como artritis reumatoide o lupus eritematoso, neoplasias de órgano sólido, síndromes linfoproliferativos y la enfermedad injerto contra huésped en trasplante de médula ósea. Fármacos como las penicilinas, fenitoína o el interferón se han relacionado con HAA, con remisión espontánea luego de haber sido suspendidos<sup>5, 6, 8, 9</sup>.

Aunque es conocida la asociación de HAA y tumores de órgano sólido, su aparición secundario a carcinoma de la ampolla de Vater es una rareza<sup>9, 10</sup>. Presentamos el caso de un paciente con un adenocarcinoma de la ampolla de Vater, que fue diagnosticado de HAA al haber presentado un sangrado grave en el posquirúrgico, inmediatamente después de una colecistectomía por colecistitis alitiásica.

### Caso clínico

Varón de 62 años con diagnóstico reciente de un adenocarcinoma de la ampolla de Vater que se internó por una colecistitis aguda alitiásica; dos semanas antes se le había realizado una colangiografía retrograda endoscópica con toma de biopsia.

Recibido: 9-II-2021

Aceptado: 10-V-2021

**Dirección postal:** Darío A. Rueda, Sanatorio Sagrado Corazón, Barlotomé Mitre 1955, 1039 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: darioalvarorueda@gmail.com

Se trató con antibióticos de amplio espectro, al tercer día de internación se le realizó colecistectomía laparoscópica. Durante la cirugía presentó una hemorragia por el puerto de acceso quirúrgico que fue resuelta, y el drenaje colocado en el lecho quirúrgico tuvo un débito hemático de 1000 ml en las primeras 24 horas. En el segundo día del posoperatorio presentó un hematoma espontáneo en el antebrazo derecho y en los sitios de venopunción (Fig. 1). Recibió 2 unidades de glóbulos rojos por el descenso de la hemoglobina (Tabla 1). De las pruebas de coagulación, el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) era prolongado y no corregía con el añadido de plasma normal, el conteo de plaquetas, tiempo de trombina (TT) y el tiempo de protombina (TP) fueron normales. El anticoagulante lúpico fue positivo débil, de los factores de la coagulación analizados, la actividad del FVIII fue del 10%, y el antígeno del factor de Von Willebrand (FVW:Ag) y el cofactor de ristocetina (FVW:Co) fueron normales. Mediante el ensayo de Bethesda se demostró la presencia del inhibidor contra el FVIII en un título de 60UB/ml. El sangrado se detuvo y el drenaje fue retirado luego de la administración de FVII recombinante (FVIIr). A las 2 semanas de tratamiento con metilprednisona 1 mg/kg, el título de anticuerpos contra el FVIII seguía en 60 UB/ml, y la actividad del FVIII persistía en 10%. Con el tratamiento con ciclofosfamida 50mg/día durante 4 semanas, el título de anticuerpos anti FVIII seguía elevado. Con el inicio de rituximab se logró normalizar la actividad del FVIII y suprimir la presencia de su inhibidor. De este último recibió 4 dosis semanales de 375mg/m<sup>2</sup>. A los tres meses, se le realizó una duodenopancreatectomía céfalica, y no volvió a presentar recaída de la enfermedad.-

## Discusión

La HAA como síndrome paraneoplásico constituye una entidad infrecuente, que se presenta más asociada al

cáncer de pulmón y de próstata. Por lo revisado en la literatura, nuestro paciente es el segundo caso de HAA en el contexto de un adenocarcinoma de la ampolla de Vater<sup>10</sup>.

La HAA se debe sospechar en todo paciente adulto sin antecedentes personales o familiares de diátesis hemorrágica, que presenta un sangrado grave y APTT prolongado de forma inexplicable que no corrige con el añadido de plasma<sup>3,11</sup>.

A diferencia de la hemofilia congénita, afecta ambos sexos, tiene baja incidencia en niños y no tiene antecedentes de hemorragia en la familia. El sangrado es espontáneo o ante traumas mínimos en forma de equimosis o hematoma, el aparato digestivo, pulmón y el sistema nervioso central es infrecuente que se afecten<sup>1,5,9</sup>. Otras formas de presentación son la hemorragia retroperitoneal y el sangrado en sitios quirúrgicos, mientras que la hemartrosis es inusual<sup>6</sup>. En comparación con los aloanticuerpos desarrollados por administración exógena de FVIII en la hemofilia congénita, los autoanticuerpos de la HAA generan hemorragia más grave que requiere internación en más del 90% de los casos. En la HAA, aun con títulos bajos del anticuerpo su efecto inhibitor sigue presente, y por ende el riesgo de sangrado. En la HAA es habitual encontrar niveles residuales de FVIII de hasta 10% que no evitan la ocurrencia de sangrado grave<sup>1,2,5</sup>.

Ante un APTT prolongado con un TP normal se debe diferenciar entre la presencia de heparina en la muestra, déficit de factores de la vía intrínseca, enfermedad de Von Willebrand (EVW) o la presencia de inhibidores de

Fig. 1.- Drenaje con débito hemático y hematomas en los sitios de venopunción



TABLA 1.— Evolución de los resultados de laboratorio

Parámetros	Pre cirugía	Día 1 post cirugía	Día 4 post cirugía	CC	CC+CF	Rituximab*
Hemoglobina (VN: 13-16g/dl)	12	7.8	9.9			12.5
Plaquetas (VN:15000-400000 mm <sup>3</sup> )	294 000	180 000	169 000			255 000
Fibrinógeno (VN: 1.5-4 g/l)		5.2				
APTT (VN: 25-40 seg.)	46	53	91			35
TP (VN: 70-100 %)	100	67.7	68			95
Factores V, IX, XI (VN: 50-150 %)			> 70			
FVIII (VN: 50-150 %)			10	<1	10	60
Anti FVIII (normal: ND) UB/ml			60	60	40	ND

CC: corticoides; CF: ciclofosfamida; ND: no detectable; UB: unidades Bethesda  
\*Valores de laboratorio con la segunda dosis de rituximab

la coagulación, como anticoagulante lúpico (AL) o inhibidores específicos de los factores de la vía intrínseca (FII, FVIII, FIX), situación menos frecuente en la práctica clínica. Un TT normal excluye la posibilidad de heparina en la muestra y la falta de corrección del APTT con el agregado de plasma normal sugiere la presencia de un inhibidor. El anticoagulante lúpico y la EVW adquirida no corrigen desde el momento cero, mientras que en la presencia de un inhibidor específico del FVIII la falta de corrección se evidencia luego de la incubación por 1-2 horas a 37 °C<sup>1, 5, 12</sup>.

El APTT de nuestro paciente estaba levemente prolongado previo a la cirugía, y su empeoramiento en el posoperatorio, lo consideramos secundario a consumo de factores de la coagulación. Nos planteamos como posibles causas la EVW adquirida y la HAA. En ambas entidades el FVIII está disminuido, pero en la EVW, exceptuando el tipo 2N, también están disminuido el FVW: Co y/o el FVW:Ag. La disminución del FVIII, con FVW: Co y FVW: Ag normales nos orientaron a HAA, diagnóstico que fue confirmado por la presencia de anticuerpos anti F VIII en valores de 60 UB/ml por Bethesda.

El tratamiento de la HAA se basa en el control de la hemorragia activa, la eliminación del inhibidor y el tratamiento de la enfermedad causante. Se debe evitar

procedimientos invasivos como la colocación de catéter venoso central o punción lumbar<sup>2, 3, 5</sup>. Para el control de la hemorragia activa se recomienda el empleo de agentes de puenteo como el FVII recombinante a dosis de 90mcg/kg cada 2 horas y el concentrado de factores protrombínicos activados a dosis de 50-100UI/kg cada 8-12 horas, que logran una respuesta terapéutica en las primeras 72 horas. Limitan su uso el alto costo y el riesgo de trombosis. Los antifibrinolíticos pueden combinarse con los agentes de puenteo, pero se debe tener en cuenta que está contraindicado su uso con el concentrado de factores protrombínicos activados<sup>1, 3, 5, 9</sup>.

Altas dosis de FVIII (20-50 UI/kg cada 6-8 horas o 3-4 UI/kg/hora en infusión continua) se pueden usar si no se dispone de agentes de puenteo y el título de anticuerpos es bajo<sup>1-3, 5</sup>. Para eliminar el inhibidor se recomienda metilprednisona 1 mg/kg/día por 4-6 semanas, sola o en combinación con ciclofosfamida 1.5-2 mg/kg/día por 6 semanas. La respuesta completa se logra en 5 semanas, pero si en 2-3 semanas no aumenta el FVIII ni disminuye el título de anticuerpos, se debe rotar a una segunda línea. El rituximab 375mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 dosis es la estrategia más efectiva de segunda línea, con tasas de respuesta de hasta el 65% si se usa asociado a corticoides<sup>1, 2, 6, 9</sup>.

La resección quirúrgica de las neoplasias pueden inducir la remisión completa de la HAA en algunos pacientes y la recurrencia de los autoanticuerpos contra el FVIII pueden predecir una recidiva tumoral<sup>9</sup>.

En nuestro paciente, consideramos como desencadenante de la colecistitis alitiásica al estasis y distensión de la vesícula, por la estenosis que ocasiona el adenocarcinoma ampular. Se logró normalizar la actividad del FVIII luego del tratamiento con rituximab, y no volvió a presentar recaída posterior a la duodenopancreatectomía cefálica.

En conclusión, la HAA es una entidad de baja incidencia y de elevada morbimortalidad, que debe ser considerada en todo paciente con diátesis hemorrágica y una enfermedad neoplásica subyacente. La terapia inmunosupresora dirigido a erradicar el inhibidor del factor de la coagulación debe ser instaurada de forma rápida.

**Conflictos de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Kessler CM, Knöbl P. Acquired haemophilia: An overview for clinical practice. *Eur J Haematol* 2015; 95: 36-44.
2. Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010; 3: 161.
3. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566-75.
4. Franchini M, Veneri D. Acquired coagulation inhibitor-associated bleeding disorders: An update. *Hematology* 2005; 10: 443-9.
5. Ceresetto JM, Duboscq C, Fondevila C, Pinto MT. Hemofilia adquirida (inhibidor adquirido del Factor VIII). *Medicina(B Aires)* 2015; 75: 231-8.
6. Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhry HAB, Gut RZ, Cooper DL. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: The Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016; 27: 761-9.
7. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008; 112: 250-5.
8. Sallah S, Wan JY. Inhibitors against factor VIII in patients with cancer. Analysis of 41 patients. *Cancer* 2001; 91: 1067-74.
9. Napolitano M, Siragusa S, Mancuso S, Kessler CM. Acquired haemophilia in cancer: A systematic and critical literature review. *Haemophilia* 2018; 24: 43-56.
10. Mavroeidis L, Vassou A, Zarkavelis G, et al. Acquired hemophilia in an elderly patient with carcinoma of the ampulla of Vater. *Case Rep Oncol* 2020; 13: 1-6.
11. Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood* 2012; 120: 47-55.
12. Martinuzzo M. Pruebas de laboratorio para la evaluación de la hemostasia: fundamentos básicos. *Hematologia* 2017; 21: 56-68.