



# Manifestaciones orales de la hemofilia adquirida tipo A. Reporte de un caso clínico

Carla A Fernández-Guerra,\* Héctor R Martínez-Menchaca,†  
Ma. Guadalupe Treviño-Alanís,\* Aarón A Morín-Juárez,\* Gerardo Rivera-Silva\*,§

\* Laboratorio de Ingeniería Tisular y Medicina Regenerativa, Departamento de Ciencias Básicas, Escuela de Medicina, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, NL, México.

† Department of Orthodontics, Pediatric Dentistry and Special Care, University of Louisville, USA.

§ Banco de Células, Tejidos y Órganos Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, NL, México.

## RESUMEN

**Introducción:** La hemofilia tipo A adquirida es un trastorno hemorrágico poco frecuente producido por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra el factor VIII (FVIII) circulante. El sangrado suele aparecer en la piel, músculo, área retroperitoneal y tracto gastrointestinal; sin embargo, no es común en la cavidad oral. **Caso clínico:** Presentamos el caso de una paciente de la octava década de la vida con este padecimiento, caracterizado por la presencia de ampollas sangrantes y dolorosas en la cavidad oral. El diagnóstico se estableció con un tiempo elevado de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo normal de protrombina y niveles elevados de inhibidores del FVIII. La paciente fue tratada con el factor VII recombinante activado y prednisona asociada con ciclofosfamida durante seis semanas. La medicación fue suspendida cuando se normalizó el TTPa. **Discusión:** El diagnóstico de hemofilia adquirida tipo A es complicado debido a que no hay antecedentes familiares de sangrado y a su etiopatogenia de origen autoinmune. La forma de presentación es un sangrado espontáneo y severo asociado con un tiempo prolongado de tromboplastina. **Conclusión:** Su identificación inicial expedita y la aplicación del tratamiento son fundamentales para disminuir la tasa de mortalidad de los pacientes afectados.

Palabras clave: Hemofilia adquirida A, ampolla, sangrado.

*Oral manifestations of acquired hemophilia A. A clinical case report*

## ABSTRACT

**Introduction:** Acquired hemophilia A is a hemorrhagic disorder produced by autoantibodies directed against circulating factor VIII. Bleeding often appears in the skin, muscles, the retroperitoneal area, and the gastrointestinal tract; however, it is not frequent regarding occurrence in the oral cavity. **Case report:** We report an unusual case of an elderly woman in the eighth decade of life with AHA characterized by painful blood blisters in the oral cavity. The diagnosis was established with a high activated partial thromboplastin time (aPTT), normal prothrombin time and elevated levels of factor VIII inhibitor (FVIII: C). The patient was treated with the activated recombinant factor VII and prednisone associated with cyclophosphamide during six weeks. Drugs were stopped when normalization of aPTT was identified. **Discussion:** The diagnosis of HAA is complicated because there is no family history of bleeding and its autoimmune etiopathogenesis. Furthermore, the clinical presentation is due to spontaneous and severe bleeding associated with a prolonged time of thromboplastin. **Conclusion:** The initial identification and the application of the treatment are essential to reduce the mortality rate of those patients affected.

**Key words:** Acquired hemophilia A, blister, bleeding.

## Introducción

La hemofilia adquirida de tipo A (HAA) es una enfermedad hemorrágica poco común determinada por un trastorno de coagulación resultante de la generación

de anticuerpos contra el factor VIII de la coagulación (FVIII).<sup>1</sup> Estos autoanticuerpos o inhibidores neutralizan parcial o totalmente la funcionalidad del FVIII, o bien provocan su eliminación.<sup>2</sup> Estos autoanticuerpos son heterogéneos, del tipo inmunoglobulina G (IgG);

al parecer, se producen debido al polimorfismo del antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos, que provoca una alteración en el funcionamiento de la tolerancia periférica.<sup>3</sup>

La HAA tiene una incidencia de alrededor de 1.5 millones de personas cada año.<sup>4</sup> Habitualmente, los episodios hemorrágicos ocurren de manera espontánea en 77.4% de los casos, y en 12.64% se relacionan con traumatismos, procedimientos quirúrgicos o incidentes durante el periodo periparto o postparto. Su presentación es más frecuente en las edades tardías de la vida y predomina en las mujeres. La presentación clínica es variable y puede manifestarse como púrpura (53.2%), sangrado severo de los músculos o retroperitoneo (50.2%), sangrado de las mucosas (31.6%), hemartrosis (4.9%) o sangrado intracerebral (1.1%).<sup>5</sup>

En general, los episodios de hemorragia aguda son graves en 70.3% de los casos; por lo tanto, el control puntual de la hemorragia es vital.<sup>6</sup> Esta condición clínica exemplifica un desafío médico exigente, ya que los individuos con HAA tienen eventos hemorrágicos más severos que los pacientes con hemofilia congénita con títulos similares del FVIII.<sup>7</sup> Su diagnóstico se complica debido a que aquéllos con HAA no tienen antecedentes familiares de trastornos de coagulación; asimismo, no presentan un cuadro clínico similar al de la hemofilia hereditaria. Por tales motivos, se retrasa el diagnóstico, lo que incide en la elección del tratamiento específico.<sup>8</sup> Esta condición clínica debe ser sospechada ante la presencia de hemorragias francas con tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada (TTPa) y sin antecedentes familiares previos de trastornos de coagulación. Esta enfermedad debe ser siempre considerada ante una hemorragia inexplicable, debido a que su tasa de mortalidad es alta: oscila entre 7.9 y 22%.

## Caso clínico

Paciente de 80 años de edad que acudió a consulta debido a la presencia de ampollas sanguíneas en la cavidad oral, las cuales habían aparecido una semana antes de su ingreso. Tenía antecedente de diabetes tipo 2, diagnosticada desde hacía diez años y controlada con hipoglucemiantes orales y dieta. No tenía antecedentes familiares de trastornos de la coagulación. El examen físico mostró presencia de una ampolla sanguínea en la cavidad oral (*Figura 1A*), ampollas sanguíneas localizadas en la espalda y pecho (*Figura 1B*) y sangrado persistente en la encía inferior (*Figura 2*).

Las pruebas de laboratorio informaron un TTPa de 66.6 segundos (24.3-35 segundos), no corrigió en la prueba de mezcla, con tiempo de protrombina (TP) normal. La FVIII:C fue de 2.57% (50-150%), los títulos de los inhibidores de la FVIII:C fueron de 89.6 BU/mL (< 0.5 BU/mL) y los niveles séricos de los factores de coagulación IX, X, XI, XII fueron normales. Por los resultados mencionados más la edad de la mujer y la ausencia de antecedentes



**Figura 2.** Sangrado localizado en la encía inferior.



**Figura 1.**

A. Ampolla con contenido hemático localizada en la región inferior posterior izquierda, ocupando el espacio vestibular. B. Ampolla hemática situada en la espalda.

familiares de hemorragia, se estableció el diagnóstico de HAA.

La paciente recibió tratamiento con el factor VII recombinante activado (rFVII), a razón de 90 µg/kg intravenosos (sólo un bolo) y prednisona (1 mg/kg/día) durante ocho semanas, asociada con ciclofosfamida (1 mg/kg/día) durante seis semanas. Los fármacos se interrumpieron cuando se detectó la normalización del TTPa. Durante un año de seguimiento, no presentó más sangrados.

## Discusión

La HAA es una enfermedad poco común producida por autoanticuerpos IgG1 o IgG4 dirigidos contra epítopos dentro de los dominios A2, A3 y C2 del FVIII. La etiología de la HAA permanece incierta, así como la incidencia baja en relación con casos clínicos caracterizados por la presencia de sangrado en la cavidad oral.<sup>9</sup> En general, este trastorno se asocia con condiciones autoinmunes, trastornos dermatológicos, neoplasias malignas hematológicas, infecciones por hepatitis B y C, y diabetes mellitus (*Cuadro 1*), como en el caso presentado.<sup>10</sup>

Esta condición clínica debe asumirse cuando un paciente presenta una diátesis hemorrágica no reconocida, especialmente en adultos mayores o mujeres en el postparto. El diagnóstico se establece mediante estudios de laboratorio que incluyen una prolongación del TTPa, niveles reducidos de FVIII y la presencia de inhibidores de FVIII.<sup>11,12</sup>

El tratamiento de la HAA consiste en el control de la hemorragia usando rFVIIa o el complejo de protrombina activado pd-aPCC y terapia inmunosupresora.<sup>13,14</sup> Para el control de los inhibidores se puede utilizar fármacos inmunosupresores como corticosteroides, ciclosporina, ciclofosfamida o azatioprina.<sup>15</sup> La paciente respondió bien al tratamiento combinado de prednisona y ciclofosfamida asociadas con rFVIIa.

## Conclusiones

La identificación inicial expedita y la aplicación del tratamiento son fundamentales para disminuir la tasa de mortalidad asociada con la HAA. Sin embargo, el diagnóstico de HAA es a menudo complicado debido a la ausencia de antecedentes familiares de sangrado y a la etiopatogenia distinta de este trastorno. Empero, un paciente podría ser identificado por un historial de episodios hemorrágicos inexplicables asociados con un TTPa prolongado.

**Cuadro 1.** Enfermedades asociadas con la hemofilia adquirida tipo A.

Enfermedades alérgicas	Asma
Enfermedades autoinmunes	Medicamentosas
	Artritis reumatoide
	Colitis ulcerativa
	Esclerosis múltiple
	Lupus eritematoso sistémico
	Miastenia gravis
	Síndrome de Sjögren
Enfermedades dermatológicas	Pénfigo
Enfermedades hematológicas	Psoriasis
	Leucemia linfocítica crónica
	Macroglobulinemia de Waldenström
	Mielofibrosis
	Síndrome mielodisplásico
Enfermedades oncológicas o tumores	Cabeza y cuello
	Colón
	Linfoma no Hodgkin
	Mama
	Próstata
	Riñón

El rFVIIa o pd-aPCC debe usarse como terapia de primera línea para el tratamiento de esta condición clínica, asociado con terapia inmunosupresora para eliminar los inhibidores de FVIII.

## REFERENCIAS

1. Werwitzke S, Geisen U, Nowak'Gotti U, Eichler H, Stephan B, Scholz U et al. Diagnosis and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost*. 2016; 14 (5): 940-947.
2. Castillo-Cañadas AM, Serrano-Diana C, López-Del Cerro E, Gómez-García MT, González De Merlo G. Diagnosis and treatment of hemophilia A acquired during postpartum. *Ginecol Obstet Mex*. 2014; 82 (10): 688-696.
3. Tiede A, Werwitzke S, Schart RE. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges. *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40 (7): 803-811.
4. Knoebel P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kuhne A, Nemes L et al. Each-2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012; 10 (4): 622-631.
5. Sakurai Y, Takeda T. Acquired hemophilia A: a frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 1-10.
6. Goto S, Ookawara S, Ueda Y, Ito K, Miyazawa H, Kitano T et al. Effectiveness of plasma exchange for acquired type A hemophilia. *CEN Case Rep*. 2015; 4 (2): 196-199.
7. Kessler CM, Knobi P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur J Haematol*. 2015; 95 (Suppl 81): 36-44.

8. Notarnicola A, Pesce V, Scaraggi A, Maccagnano G, Vicenti G, Moretti B. Total hip replacement in a patient with acquired haemophilia A: a case report and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22 (5): 436-439.
9. Yadava RK, Fernando MU, Watson DK. Acquired haemophilia in a newly diagnosed elderly diabetic. *Age Ageing*. 2010; 39 (5): 660-661.
10. Saito M, Kanaya M, Izumiya K, Mori A, Irie T, Tanaka M, et al. Treatment of bleeding in acquired hemophilia A with the proper administration of recombinant activated factor VII: single-center study of 7 cases. *Int J Gen Med*. 2016; 9: 393-399.
11. Shetty S, Bhave M, Ghosh K. Acquired hemophilia a: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev*. 2011; 10 (6): 311-316.
12. Kruse-Jarres R. Acquired bleeding disorders in the elderly. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015 (1): 231-236.
13. Sborov DW, Rodgers GM. Acquired hemophilia a: a current review of antibody disease. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012; 10 (1): 19-27.
14. Sarah L, Prantik D, Gary B. Systemic therapy in acquired haemophilia—A single institute experience. *Ulster Med J*. 2016; 85 (3): 187-192.
15. Ceresetto JM, Duboscq C, Fondevila C, Tezanos Pinto M. Acquired haemophilia (acquired factor VII inhibitor). *Medicina (B. Aires)*. 2015; 75 (4): 231-233.

Dirección para correspondencia:

**Dr. Gerardo Rivera Silva**

Departamento de Ciencias Básicas,  
Universidad de Monterrey, NL, México  
Av. I. Morones Prieto Núm. 4500 Pte.,  
San Pedro Garza García, 66238, NL, México.  
Tel. +52 (81) 8215-1446  
E-mail: gerardo.rivera@udem.edu

Se extiende la siguiente Fe de Erratas para el artículo "Detección de células madre mesenquimales de origen urinario mediante espectroscopia de impedancia", correspondiente al volumen 72, número 2, Marzo-Abril 2018.

DICE:	DEBE DECIR:
PÁGINA 79, COLUMNA 1, PÁRRAFO UNO	
el medio de células progenitoras contenidas $\frac{3}{4}$ , medio de Eagle modificado de Dulbecco, $\frac{1}{4}$ Hamm's F12, suero bovino fetal al 10%, hidrocortisona 0.4 g/mL, toxina colérica $10^{10}$ M, insulina 5 ng/mL, adenina $1.8 \times 10^4$ M, transferrina 5 g/mL más $2 \times 10^9$ M de 3,39,5-triyodo-L-tironina, factor de crecimiento epidérmico 10 ng/mL y 1% de penicilina-estreptomicina. <sup>14</sup> Se realizó el seguimiento de los cultivos a los ocho, 15 y 30 días.	el medio de células progenitoras contenía $\frac{3}{4}$ de medio de Eagle modificado de Dulbecco, $\frac{1}{4}$ de medio Hamm's F12, suero bovino fetal al 10%, hidrocortisona 0.4 g/mL, toxina del colera $10^{10}$ M, insulina 5 ng/mL, adenina $1.8 \times 10^4$ M, transferrina 5 g/mL más $2 \times 10^9$ M de 3,39,5-triyodo-L-tironina, factor de crecimiento epidérmico 10 ng/mL y 1% de penicilina-estreptomicina. <sup>14</sup> Se realizó el seguimiento de los cultivos a los 8, 15 y 30 días.
PÁGINA 79, COLUMNA 1, PÁRRAFO DOS	
anticuerpos monoclonales SSEA-4, CD90, CD44, CD105, CD73, CD146 y podocalixina (receptores de superficie de células mesenquimales indiferenciadas y multipotentes). Para el efecto, se usó la técnica de acoplamiento	anticuerpos monoclonales SSEA-4, CD90, CD44, CD105, CD73, CD146 (receptores de superficie de células mesenquimales indiferenciadas y multipotentes) y podocalixina (marcador de células renales). Para el efecto se usó la técnica de acoplamiento
PÁGINA 79, COLUMNA 2, PÁRRAFO TRES	
del 60% ( <i>Figura 2</i> ). Se analizaron las células conseguidas mediante microscopía óptica y se pudo determinar	del 60% ( <i>Figura 2</i> ). Las células obtenidas fueron analizadas mediante microscopía óptica y se pudo determinar
PÁGINA 82, COLUMNA 1, PÁRRAFO UNO	
porcentaje de contaminación y de nulo crecimiento de células en la mayoría de las muestras conseguidas.	porcentaje de contaminación y de nulo crecimiento de células en la mayoría de las muestras obtenidas.

Atte: Cap 2º Q.B. RET. y Dr. en C. JESÚS GABRIEL SILVA ESCOBEDO.