

Hemofilia adquirida A: relato de caso

Acquired hemophilia A: case report

Denis Massatsugu Ueda¹, Maristela Pivetta¹, Eduardo Santos Paiva²

Recebido da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR.

RESUMO

Hemofilia adquirida A (HAA) é uma doença rara – incidência de 1/1.000.000 ao ano -, com maior prevalência em pessoas de 65 a 85 anos. A doença caracteriza-se pela presença de autoanticorpos contra fator VIII (FVIII), o que induz a inibição da ligação entre este com fator de Von Willebrand e consequente inativação de sua função anticoagulante. O objetivo deste trabalho foi apresentar um caso de Hemofilia adquirida A e destacar a necessidade do médico generalista para o reconhecimento desta doença, visto que sua alta taxa de mortalidade - aproximadamente mais de 20% - a torna um importante diagnóstico diferencial de coagulopatias graves. Paciente do sexo masculino, 59 anos, com quadro de dor no ombro esquerdo e evolução para hematomas em diversas partes do corpo. Confirmado o diagnóstico de hemofilia adquirida A, iniciou-se o tratamento suportivo e de supressão de inibidor de fator VIII, entretanto, houve novos sangramentos. Após terapêutica com ciclofosfamida, foi obtida a supressão das recorrências dos casos hemorrágicos. Devido a posterior desenvolvimento de anemia, o quimioterápico foi suspenso. Um mês após a retirada do fármaco, o paciente segue sem reincidência do quadro. O diagnóstico de hemofilia adquirida A é evidente caso haja o conhecimento prévio dos achados semiológicos e sua rotina de investigação laboratorial, mas frequentemente é atrasado devido à falta de familiaridade com a doença pelos médicos generalistas, fator que interfere diretamente no curso da Hemofilia adquirida A, pois o diagnóstico precoce é um fator determinante para a redução da taxa de mortalidade.

Descritores: Hemofilia A; Fator VIII/immunologia; Humanos; Masculino; Meia-idade; Relatos de casos

ABSTRACT

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare disease – incidence of 1/1.000.000 per year - with a higher prevalence in the elderly. The condition is characterized by the presence of autoantibodies against factor VIII, which induces inhibition of its binding to von Willebrand factor and consequent inactivation of their anticoagulant function. The objective of this paper was to present a case of Acquired hemophilia A and emphasize the need of primary care physicians to recognize this disease, an important differential diagnosis of severe coagulopathy, with high mortality rate. A fifty-nine years old male patient, with left shoulder pain and development of hematomas in several areas of the body. The diagnosis of Acquired hemophilia A was confirmed and supportive treatment and suppression of factor VIII inhibitor was initiated. However, there was further bleeding. After therapy with cyclophosphamide, suppression of recurrent bleeding cases was obtained. Due to further development of anemia, chemotherapy was discontinued. One month after withdrawal of treatment the patient remains without recurrence. The diagnosis of Acquired hemophilia A can be easier done if there is prior knowledge of the clinical findings and interpretation of laboratory investigation. Delayed diagnosis due to lack of familiarity with the disease by general doctors directly interferes in the course of Acquired hemophilia A, because the early diagnosis is a key factor in reducing the mortality rate.

Keywords: Hemophilia A; Factor VIII/immunology; Humans; Male; Middle aged; Case reports

INTRODUÇÃO

Hemofilia adquirida tipo A (HAA) caracteriza-se por uma doença autoimune rara – incidência de 1/1.000.000 ao ano – a qual cursa com quadros graves de hemorragias, em pacientes cuja família não possui história da doença, devido ao desenvolvimento de autoanticorpos contra fator VIII (FVIII), e consequente inibição da ligação entre este com o fator de Von Willebrand. Prevalente na faixa etária entre 65 a 85 anos, independente do gênero⁽¹⁾. Sua etiologia é relacionada a diversos fatores, como doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren), tumores sólidos, malignidades hematológicas, doenças dermatológicas (psoríase, pênfigo) e exposição a medicamentos (penicilina e derivados, sulfamidas)⁽²⁾.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de paciente com HAA sem fator etiológico definido.

1. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

2. Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná, (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

Data de submissão: 17/12/2012 – Data de aceite: 30/04/2013

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Denis Massatsugu Ueda
Rua Doutor Pedrosa, 415 – Centro
CEP: 80420-120 – Curitiba, PR, Brasil
Tel.: 55 (41) 9999-5187 – E-mail: denis.ueda@hotmail.com

RELATO DO CASO

Paciente do gênero masculino, 59 anos, internado no serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná para investigação de “dor no ombro esquerdo”. A história da doença atual teve início com dor em ombro esquerdo e, após 7 dias, ocorreu surgimento de hematomas neste ombro e região axilar esquerda, face lateral de braço esquerdo e em face medial de joelho direito e clavícula esquerda. Os hematomas eram no subcutâneo, sem evidência de hemartrose. Nos antecedentes pessoais, não havia história de eventos hemorrágicos ou ingestão de medicamentos com interferência na coagulação. Em relação a procedimentos cirúrgicos prévios, passou por nefrectomia parcial, prótese total de quadril, artrode-se de coluna e cirurgia bariátrica.

Não havia evidência clínica de doença autoimune, assim aventou-se a hipótese de hemofilia adquirida devido ao quadro sugestivo (hemorragias espontâneas) e laboratorial, que demonstrou: anemia – hemoglobina (Hb) 9,1; volume corpuscular médio (VCM) 76; concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) 33; *Red Cell Distribution Width* (RDW) 14,5 -, alteração na coagulação - plaquetas 280.000; tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) (t) 65; razão normalizada internacional (RNI) 1,0; leucócitos 3.960 - deficiência de fator VIII (1,2%), sem a presença de inibidor de fator V, fator VIII ou fator IX (*MIXING TEST*).

Terapêutica iniciada com 7 unidades de crioprecipitado e prednisona (60mg/dia) além de pesquisa de possíveis focos neoplásicos com dosagem de antígeno prostático específico e toque retal, colonoscopia, endoscopia digestiva alta, tomografia de tórax, pelve e abdômen, com resultados dentro da normalidade. Houve piora do quadro algico em membros superiores e expansão da área de hematoma, atingindo flanco e quadril esquerdos, além do surgimento de hematomas volumosos em cotovelo, braço, e dorso direitos. Seguiu-se a investigação com dosagens de anticoagulante lúpico e anticardiolipina, pesquisa de anti-HIV, HbsAg, anti-HCV, todos com resultados negativos. Desta forma, afastou-se relação com doenças autoimunes mais comuns e causas infecciosas.

Após 15 dias, houve estabilização do quadro, com regressão dos hematomas e sem surgimento de novos sangramentos. O laboratório demonstrou: Hb: 12,1g/dL; Leucócitos: 3.620; Plaquetas: 235.000; TTPA: 31,5 segundos; TP 13,2 segundos; RNI: 1,04. O paciente recebeu alta com referenciamento para o serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e manteve-se o tratamento com prednisona.

Na avaliação ambulatorial, evidenciou-se a presença de Inibidor de FVIII com 2,8 Unidades Bethesda e atividade do FVIII=2%, confirmando-se o diagnóstico de Hemofilia Adquirida A.

Como o paciente apresentou novamente episódios de sangramento espontâneo em coxa esquerda, a terapêutica adotada foi associar complexo protombínico parcialmente ativado – FEIBA – 50u/kg até 3 doses a cada 12 horas à Prednisona 20mg/dia. Em outubro, com o uso de FEIBA 4.000U/dia há 3 dias e sem resposta ao tratamento, foi prescrito ciclofosfamida 100mg por 4 a 6 semanas, mantendo-se a Prednisona 20mg/

dia. Entre esses episódios o paciente recebeu Imunoglobulina G 2g/kg por 5 dias conforme fluxograma de tratamento da HAA.

O tratamento com ciclofosfamida obteve a remissão do quadro e normalização do TTPA, mantido por 11 meses, tendo sua dose reduzida pela metade (50mg/dia) 6 meses após o início da terapêutica. Sua suspensão ocorreu devido a quadro de anemia. Um mês depois o paciente segue sem novos episódios de sangramento.

DISCUSSÃO

O quadro clínico dos pacientes com hemofilia adquirida é de prognóstico reservado caso não seja identificado precocemente. Sua apresentação clínica tem particularidades comparadas com a forma clássica, hereditária, da doença⁽³⁾. A manifestação mais comum da Hemofilia Adquirida A é o sangramento subcutâneo generalizado, que ocorre em 80% dos casos. Também podem ocorrer hemorragias em mucosas, músculos e trato geniturinário. Hemartroses, comuns na forma clássica, são incomuns na HAA⁽²⁾.

A rara incidência desta condição torna difícil seu diagnóstico e intervenção precoce. Caso o paciente não seja submetido rapidamente ao tratamento, o risco de mortalidade mostra-se alto (22%)⁽⁴⁾. Quadros fatais de hemorragias nas primeiras semanas são relacionados a sangramentos de pulmão e trato gastrointestinal e, em longo prazo, sangramentos retroperitoneais e intracranial^(2,5).

O algoritmo para diagnosticar a doença é bem definido. De acordo com *guidelines*, deve ser observado um aumento isolado no TTPA do paciente e prossegue-se a pesquisa com a exclusão de contaminação por heparina, para assim realizar o *mixing test*⁽⁶⁾. Esse exame visa distinguir se uma coagulopatia provém de deficiência de fatores ou presença de inibidores. Para isso, misturam-se volumes iguais de plasma normal com o do paciente. Caso não haja uma correção maior que 50% no TTPA, é possível inferir a presença de um inibidor⁽⁷⁾.

O próximo passo é a quantificação dos fatores VIII, IX, XI e XII. Após a análise, se houver a redução de um fator específico, deve-se realizar uma pesquisa para quantificar o inibidor do fator reduzido e assim confirmar o diagnóstico de hemofilia adquirida⁽⁸⁾. Para tanto, pode ser utilizado o teste Bethesda, que consiste na incubação de plasma normal – como fonte de FVIII – e o plasma do paciente. O valor da unidade Bethesda significa o montante capaz de degradar metade do FVIII da solução⁽⁷⁾.

No presente caso, além das dificuldades inerentes ao diagnóstico clínico da HAA, inicialmente houve a ausência de inibidor de fator VIII; essa análise laboratorial levou a uma dúvida diagnóstica, por não seguir o padrão da hemofilia adquirida. Quando o diagnóstico está estabelecido, a primeira linha de tratamento para sangramento ativo é a utilização de FEIBA e fator VII recombinante^(6,9,10); também pode ser empregado fator VIII suíno^(11,12). No caso, devido a análise laboratorial conflitante, foi optado por crioprecipitado e prednisona, com o intuito de parar o sangramento e evitar piora do quadro.

Após o início do tratamento, ainda houve a progressão do hematoma, com posterior controle parcial. Seguindo a investi-

gação, obteve-se um resultado positivo para presença de inibidor do fator VIII, fechando o diagnóstico. Desse modo, nos meses seguintes, com a recorrência dos episódios, foram empregados FEIBA e prednisona. Entre esses episódios, utilizou-se como terapia adjuvante a Imunoglobulina G por via venosa, sendo este um ponto de divergência bibliográfica, não preconizada por alguns estudos⁶, porém recomendada por outros^{3,5}, especialmente em casos com títulos de inibidor inferiores a 5 unidades Bethesda. A Imunoglobulina G em associação com corticosteroide tem a finalidade de erradicar autoanticorpos fator VIII, já o tratamento com FEIBA apenas uma contenção do sangramento ativo³.

A utilização de prednisona com ciclofosfamida promove uma remissão mais rápida comparada à prednisona isolada¹³. No presente caso, esta combinação promoveu a remissão do quadro e normalização do TTPA, porém foi suspenso por efeitos colaterais.

O conhecimento da semiologia de HAA e sua investigação laboratorial são de extrema importância, uma vez que o paciente com a doença apresenta quadros bem característicos, não sendo difícil seu diagnóstico. O reconhecimento precoce e um tratamento correto são capazes de promover grande melhora no curso da doença. Para isso, há a necessidade do médico generalista estar alerta à possibilidade diagnóstica da hemofilia adquirida A e familiarizar-se com a rotina de investigação e terapêutica destes pacientes.

REFERÊNCIAS

- Shetty S, Bhave M, Ghosh K. Acquired hemophilia A: diagnosis, aetiology, clinical spectrum and treatment options. *Autoimmun Rev.* 2011;10(6):311-6. Comment in: *Autoimmun Rev.* 2011;11(1):74; author reply 75.
- Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, Keeling DM, Liesner R, Brown SA, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007;109(5):1870-7.
- Franchini M, Girelli D, Olivieri O, Bozzini C, Guiotto, Zardini G, et al. Clinical heterogeneity of acquired hemophilia A: a description of 4 cases. *Haematologica.* 2005;90(3):ECR16.
- Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol.* 2005;80(1):55-63.
- Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol.* 2001;5(4):389-404.
- Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes.* 2010;3:161.
- Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Laboratory, clinical and therapeutic aspects of acquired hemophilia A. *Clin Chim Acta.* 2008;395(1-2):14-8.
- Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler Cm, Lévesque H, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2009;94(4):566-75. Comment in: *Haematologica.* 2010;95(3):521-2; *Haematologica.* 2009;94(4):459-61.
- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P; EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012;120(1):39-46.
- Croom KF, McCormack PL. Recombinant factor VIIa (eptacog alfa): a review of its use in congenital hemophilia with inhibitors, acquired hemophilia, and other congenital bleeding disorders. *BioDrugs.* 2008;22(2):121-36.
- Morrison AE, Ludlam CA, Kessler C. Use of porcine factor VIII in the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood.* 1993;81(6):1513-20.
- Cabral A, Romão T, Monteiro JA. Hemofilia adquirida a propósito de um caso clínico. *Med Interna.* 1998;5(1):53-9.
- Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood.* 2008;112(2):250-5.