

Manejo de los inhibidores del Factor VIII en la Hemofilia "A"

José Ernesto Novoa*, Juan Carlos Cazéres**, Adriana Cardeza***, Ana María Perdomo****, Ana María Vázquez*****; Roberto De Bellis*****

INTRODUCCION

Una de las complicaciones más importantes en el manejo del hemofílico, es la aparición de anticuerpos circulantes anti-factor VIII. (10, 15)

Su incidencia en nuestro medio, según estudios preliminares es del 5%; diversos autores la establecen, en otros centros, entre 5 y 20%. (3, 12)

La presencia del inhibidor, no necesariamente aumenta la incidencia de episodios hemorrágicos, sino que hace más dificultoso el manejo de los mismos.

La frecuencia de su aparición es mayor en hemofílicos de grado severo (menos de 1% de factor VIII), aparentemente en relación con el número de exposiciones a la globulina antihemofílica (GAH) como agente terapéutico.

Estudios de Shapiro y colaboradores (16) en 1983, evidenciaron una interrelación demostrable entre HLA y población de hemofílicos que desarrolla anticuerpos antifactor VIII; lo que ha determinado el empleo del Sistema Mayor de Histocompatibilidad (HLA), como marcador biológico en la detección de subpoblaciones de pacientes de alto riesgo.

La cinética del inhibidor fue estudiada por los mismos autores demostrándose dos tipos fundamentales de respuesta: a) "Bajos respondedores", 20 a 25% del total, cuyos títulos de anticuerpo no superan las 5 U Bethesda por mililitro (UB/ml). Repetidas exposiciones, no provocan elevación de dichos niveles. b) "Altos respondedores", 50% del total con concentraciones de anticuerpo mayores de 10 UB/ml. Evidencian elevaciones progresivas del inhibidor, ante infusiones reiteradas de factor VIII.

Las posibilidades terapéuticas para el manejo de dicho fenómeno, dependen del tipo de inhibidor en curso.

Los primeros no plantean mayores dificultades.

Los "altos respondedores", en cambio, son posibles de diferentes tratamientos cuyos objetivos son:

- diminución de la síntesis.
- remoción del anticuerpo circulante.
- neutralización del mismo.

Esta presentación enfatiza la necesidad eventual de una terapia combinada para el manejo integral de las manifestaciones hemorrágicas en pacientes con inhibidor en elevadas concentraciones.

CASO CLINICO

Registro número 155.735.

17 años, sexo masculino, raza blanca. Peso corporal: 54 kg. Talla 1.75 m.

Hemofílico tipo A, de grado severo, con manifestaciones clínicas desde su infancia. Tratamiento habitual: crioprecipitados.

En 1980, se detecta inhibidor, título 6.400 UI (3)

Tratamiento: Fluocortolona, 60 mg/día y Azatioprina 150 mg/día, durante un lapso de 6 meses, al cabo de los cuales presenta niveles no detectables. (5) Hepatitis aguda viral en 1982 (HBs -), de evolución favorable.

Neumopatía aguda a posteriori.

Junio de 1983, hemartrosis de hombro derecho; tratado con crioprecipitados en las dosis habituales; persiste signología locoregional, asociándose en el curso de la internación y bajo tratamiento con factor VIII, hemartrosis de rodilla derecha.

El estudio biológico detectó presencia de inhibidor del factor VIII coagulante con un título de 27 UB/ml.

Se inicia tratamiento combinado en base a:

- Factor VIII humano puro, 4.000 U/día (7 días).
- Hemisuccinato de hidrocortisona, 1 g/día i/v en dosis decrecientes (20 días).
- PLASMAFERESIS (15) de 2.400 ml cada una, con reposición plasmática volumen a volumen.

* Tte. 2o. Méd. Asist. Cátedra de Hematología, Facultad de Medicina. Servicio de Laboratorio de Análisis Clínicos, S.S.FF.AA.
** Equip. Alférez Méd., Servicio de Laboratorio de Análisis Clínicos S.S.FF.AA.
*** Equip. Alférez Méd., Servicio de Hematología, H.C. FF.AA.
**** Equip. Alférez Méd., Servicio de Hematología, H.C. FF.AA.
***** Equip. Tte. 1o. Méd., Servicio de Hematología, H.C. FF.AA.
***** Equip. Mayor Méd. Prof. Hematología, Facultad de Medicina.

Evolución favorable, en el curso de 45 días, sin complicaciones hemorrágicas, hidroelectrolíticas ni infecciosas, con descenso progresivo del anticuerpo hasta su desaparición.

MATERIAL Y METODO

La obtención de las muestras de sangre se efectuó por punción venosa periférica con material descartable. Anticoagulante: citrato de sodio 3,8% en proporción 1/9. Centrifugación a 3000 rpm, durante 10 minutos.

Dosificación de factor VIII coagulante técnica en un tiempo. (Valores normales: 70 a 200%).

Detección y titulación de inhibidor, técnica de Kasper, expresando los resultados en unidades Bethesda (9).

Plasmaféresis: selector globular de flujo discontinuo Haemonetics modelo 30 S, bol de 225 ml con ACD, fórmula B.

RESULTADOS

En la gráfica adjunta, se expresan las modificaciones observadas en el curso del tratamiento, en relación con los niveles del inhibidor.

La siguiente tabla muestra las variaciones hematológicas, metabólicas e hidroelectrolíticas, pre y post plasmaféresis:

	PRE	POST
Hematocrito (%)	48,0	38,0
Hemoglobina (g/dl)	15,5	12,0
Leucocitosis ($\times 10^9/1$)	6,9	7,3
Plaquetas ($\times 10^9/1$)	333,0	252,0
Glicemia (g/l)	0.75	0.95
Na (m Eq/1)	144,0	144,0
K (m Eq/1)	4,3	3,4
Cl (m Eq/1)	98,0	110,0
R. alcalina (m Eq/1)	30,0	27,0
Ca (m Eq/1)	6,2	5,2

DISCUSION

El manejo de hemofílicos con anticuerpos anti-factor VIII es aún hoy uno de los mayores problemas en el tratamiento de esta enfermedad, a pesar de la mejor comprensión de la naturaleza y modo de acción de los mismos.

Las pautas terapéuticas varían de un centro, a otro pudiendo emplearse los siguientes recursos:

- reemplazo con factor VIII humano o porcino (7, 13)
- concentrados de complejo protrombínico (6, 11)

- concentrados de factor VII activado (8)
- plasmaféresis (4, 14)
- drogas inmunosupresoras (1)
- fosfolípidos purificados (2)

Factor VIII humano: con el objetivo de neutralizar el inhibidor circulante. Con bajas dosis, su efectividad es variable, en general parcial, salvo que se asocie con inmunosupresores del tipo de la Ciclofosfamida. Parece evidente, conocidos los efectos adversos de estas drogas, que existe una importante desproporción entre la enfermedad en curso y los efectos iatrogénicos.

Con altas dosis, (50 a 100 U/kg/día) la efectividad difiere de un paciente a otro, sin poder predecirse "a priori", la respuesta a obtener en cada caso.

Los datos con los que se cuenta hasta el momento, no indican que aquellos pacientes tratados con altas dosis de factor VIII tengan un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Factor VIII porcino: ha sido utilizado en algunos centros, pero existen importantes limitaciones, ya que aproximadamente 7 días después del comienzo de su empleo, gran número de enfermos desarrolla severas reacciones alérgicas.

Concentrados de complejo protrombínico: emplean una vía alternativa para la formación de fibrina. Esta modalidad terapéutica puede efectuarse con factores plasmáticos activados o no; sin diferencias significativas entre ellos.

Factor VII activado: por medio de la utilización de la vía extrínseca de la coagulación, parece ser un promisorio agente para el tratamiento de la hemofilia con inhibidores.

Plasmaféresis: con niveles por encima de 10 UB/ml, es raramente posible saturar el anticuerpo, aún con altas dosis de factor VIII. Si es necesaria la remoción del mismo, puede efectuarse por medio de plasmaféresis. Por esta vía difícilmente, se logra la desaparición del 100% del inhibidor.

De todos modos, es suficiente para obtener, en la etapa aguda, una buena respuesta al factor VIII transfundido.

Drogas inmunosupresoras: las más utilizadas han sido: corticoesteroides, azatioprina, 6 - mercaptopurina y ciclofosfamida. De empleo limitado en el momento actual.

Fosfolípidos purificados: actúan protegiendo al factor VIII de la acción del anticuerpo. Su adición es beneficiosa, particularmente si tienen un alto contenido en fosfatidilserina.

Combinación de medidas terapéuticas: esta modalidad aporta entre otros, el beneficio de una más rápida disminución de la concentración del anticuerpo por medio de diferentes mecanismos de acción:

- disminución de la síntesis (inmunosupresión)
- remoción del inhibidor circulante (plasmaféresis)

- neutralización del anticuerpo remanente (VIII puro):

Dado que existe asincronismo entre la cinética del inhibidor y el comienzo de acción de los corticosteroides, parece oportuno el empleo de medidas tendientes a disminuir la actividad biológica del anticuerpo precozmente (plasmaféresis y altas dosis de factor VIII puro).

CONCLUSIONES

- 1) Continúa siendo controvertido el manejo de los inhibidores de alto título en la Hemofilia.
- 2) Se inicia una nueva etapa con la detección de marcadores biológicos; tipificación HLA, para la selección y seguimiento de poblaciones de riesgo.
- 3) La terapéutica de elección parece ser, por el momento, de tipo combinado, en base a los principios enunciados.

RESUMEN

El manejo de los inhibidores del factor VIII en la hemofilia "A" se torna progresivamente complejo y además alentador en la medida que se están logrando nuevos avances en la precisa tipificación y evaluación de los mismos. La terapéutica de elección debe ser multifactorial adecuando los recursos técnicos a la oportunidad evolutiva del fenómeno biológico. El empleo de marcadores inmunológicos se presenta como promisorio en la selección y seguimiento de poblaciones de alto riesgo.

SUMMARY

Management of factor VIII inhibitors in haemophilia "A" is becoming increasingly complex; the new developments in accurate typification and evaluation are encouraging, however. In the selection of the therapeutics multiple factors should be considered, adjusting the technical resources to the best opportunity in the evolution of the biological phenomenon.

The use of immunological markers is presented as promissory in the selection and follow-up of high risk populations.

RESUME

Le maniement des inhibiteurs du facteur VIII dans l'hémophilie A majeur se trouve complexe mais encourageant, grâce aux nouveaux progrès dans la classification et l'évaluation des mêmes que l'on est en train de l'obtenir.

La thérapeutique de choix doit être multifactorielle adéquant les ressources techniques à l'évolution du phénomène biologique.

L'emploi de marqueurs immunologiques devient promissore dans la selection et poursuite des populations à haut risque.

BIBLIOGRAFIA

1. **Aznar JA, et al:** A protocol for the eradication of factor VIII antibodies applied to 6 Hemophilia A patients with inhibitors. 15th World Federation of Hemophilia Congress. Stockholm, June 1983.
2. **Barrowcliffe TW, et al:** Blinding to phospholipid protects factor VIII from inactivation by human antibodies. *J Lab Clin Med.* 1983, 101; 1: 34-43.
3. **Biggs R, Matthews JM:** The treatment of haemorrhage in von Willebrand's disease and the blood level of factor VIII (AHG). *Br J Haem.* 1963, 9: 203.
4. **Cobcroft R, et al:** Serial Plasmapheresis in a Haemophiliac with antibodies to factor VIII. Proceeding of the Haemonetics Research Institute. Advanced component seminar. London, England, 1977.
5. **Decaro J, et al:** Inhibidores del factor VIII en Hemofilia A. 12o. Congreso Nacional de Medicina Interna. Montevideo, Octubre 1981.
6. **Fukutake K, Fukutake K:** Active factor in Autoplex for Bypassing therapy of Hemophilia with inhibitor. 15th World Federation of Hemophilia Congress. Stockholm. June 1983.
7. **Gatti L, Mannucci PM:** Dose-response relationships and immunogenicity of porcine factor VIII. 15 th World Federation of Hemophilia Congress. Stockholm. June, 1983.
8. **Hedner U, Kisiel W:** Hemostatic effect of factor VIIIa in two patients with Hemophilia A with anti VIII: C. 15 th World Federation of Hemophilia Congress. Stockholm. June, 1983.
9. **Kasper CK:** Incidence and course of inhibitor among patients with classic Hemophilia. *Thromb Diath Haemorrh.* 1973, 30: 263.
10. **Lusher JM:** Inhibitors in Hemophilia. Therapeutic choices. 15th World Federation of Hemophilia Congress. Stockholm. June, 1983.
11. **Lusher J:** The place of prothrombin complex concentrates in the treatment of Hemophiliacs with factor VIII inhibitor, 15 th World Federation of Hemophilia Congress. Stockholm. June, 1983.
12. **Margolius A, et al:** Circulating anticoagulants. A study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine.* 1961, 40: 145.
13. **Mariani G, et al:** Preliminary immunological study on an inhibitor patient treated with long-term-high dose-factor VIII concentrates. 15 th World Federation of Hemophilia Congress. Stockholm, June 1983.
14. **Ranee Thompson RN:** Therapeutic Pheresis. Proceeding of the Haemonetics Research Insitute. Advanced component seminar. London. England 1977.
15. **Rizza CR:** The effect of factor VIII therapy on the level of factor VIII antibodies in haemophiliacs. 15 th World Federation of Hemophilia Congress. Stockholm June, 1983.
16. **Shapiro S:** Markers for the factor VIII antibody response in Hemophilia 15 th World Federation of Hemophilia Congress. Stockholm June, 1983.