

## Hemofilia adquirida tratada con anti-CD20, un anticuerpo anti linfocito B

GUILLERMO CONTE L., GASTÓN FIGUEROA M., PAOLA ARAVENA R.,  
NÉSTOR GONZÁLES G., DANIEL ARAOS H., MARIANELA CUNEO V.<sup>a</sup>

### Acquired hemophilia a treated with rituximab. Report of one case

*We report a 54-year-old male presenting with a history of recurrent nose bleeds and ecchymoses. The coagulation study showed a prolonged partial thromboplastin time, a factor VIII of 8% and a high inhibitor titer (193 Bethesda units). A diagnosis of acquired hemophilia A was reached. The patient was initially treated with cyclophosphamide for seven months without response. Therefore rituximab in doses of 375 mg/m<sup>2</sup>/week for four weeks was started. After starting treatment, the patient had a hematoma in the psoas muscle with a concomitant factor VIII of less than 5%, that was treated with local measures. Thereafter, a progressive reduction in inhibitor titers was observed, until its disappearance at five months of treatment. Factor VIII levels normalized and the patient has not experienced abnormal bleeding episodes. The patient remains in remission after 67 months of follow up. Rituximab, a chimeric monoclonal antibody against the protein CD 20 is an effective treatment in acquired hemophilia A.*

(Rev Med Chile 2011; 139: 357-361).

**Key words:** Antibodies, monoclonal; Factor VIII; Hemophilia A; Rituximab.

La hemofilia A adquirida (HAA) es un raro trastorno de la hemostasia en el cual se desarrollan autoanticuerpos (inhibidor) contra el factor VIII (FVIII) de la coagulación<sup>1</sup>. A pesar de su baja incidencia (1-1,5 caso por millón de habitantes-año), es el más frecuente de los trastornos autoinmune de la coagulación<sup>2</sup>. Cincuenta por ciento de los casos es idiopático, el resto de los casos se asocia a enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoidea), tumores sólidos, trastornos linfoproliferativos, hipersensibilidad a drogas y embarazo/puerperio<sup>1</sup>. Debe sospecharse el cuadro por la aparición brusca de hemorragias, especialmente de tejidos blandos, en forma espontánea o luego de algún trauma menor o procedimiento quirúrgico, en un paciente sin historia hemorrágica personal ni familiar. Estas hemorragias son con frecuencia severas y de elevada letalidad<sup>3</sup>. El diagnóstico debe sospecharse cuando el estudio inicial revela un tiempo de trom-

boplastina parcial activado (TTPa) prolongado con un tiempo de protrombina (TP) y tiempo de trombina normales, sin alteraciones del número o función plaquetaria ni de la fibrinólisis. Las bases del tratamiento son la corrección del trastorno de la hemostasia y eliminar el inhibidor<sup>4</sup>. Para la eliminación del inhibidor se utiliza principalmente esteroides y otras drogas inmunosupresoras (ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina). A pesar de su eficacia, la toxicidad y mortalidad asociada al tratamiento inmunosupresor puede ser significativa, especialmente en pacientes de mayor edad<sup>5</sup>.

Entre las opciones de terapia inmunosupresora se ha agregado rituximab (Mabthera®), un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20, que induce una rápida eliminación de linfocitos B y está aprobado para el tratamiento de diversas neoplasias linfoides CD20 positivas<sup>6</sup>. Además de su rol como droga antineoplásica, rituximab ha mostrado tener efectividad clínica en una serie de

Sección de Hematología,  
Hospital Clínico Universidad  
de Chile, Santiago. Chile.  
<sup>a</sup>Tecnólogo médico.

Recibido el 15 de julio de  
2010, aceptado el 9 de  
enero de 2011.

Correspondencia a:  
Dr. Guillermo Conte L.  
Sección de Hematología,  
Hospital Clínico Universidad  
de Chile, Santos Dumont  
999, Independencia,  
Santiago, Chile.  
Fax: 777 7618.  
E-mail: gfconte@gmail.  
com

cuadros autoinmunes como artritis reumatoídea, anemia hemolítica inmune, púrpura trombótica trombocitopénica, púrpura trombocitopénica inmune y polineuropatías periféricas autoinmunes<sup>7</sup>.

En esta publicación se presenta un caso de hemofilia adquirida tratada exitosamente con rituximab, se analizan otros casos publicados y además comentamos el potencial mecanismo de acción de este anticuerpo en patologías autoinmunes.

### Caso clínico

Paciente varón de 54 años de edad, sin antecedentes familiares de diátesis hemorrágica y antecedentes personales de dermatitis facial con tratamiento esteroideal intermitente por 20 años; con catarata bilateral operada. En junio de 2000 fue sometido a prostatectomía radical por adenocarcinoma prostático localizado, controles posteriores de antígeno prostático específico (APE) en rango normal.

En febrero de 2003 consultó por un cuadro de un año de evolución caracterizado por epistaxis recurrente y aparición de equimosis en tronco y extremidades en forma espontánea y a traumatismos menores. En evaluación inicial se detectó un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongado en más del doble del control normal, por lo que fue derivado a evaluación hematológica.

Clínicamente se encontraba un paciente en buenas condiciones generales, no refería molestias específicas, ni historia de baja de peso o sudoración nocturna. Al examen físico destacaban equimosis de gran tamaño en extremidades inferiores.

Exámenes generales resultaron normales: hemograma, VHS, perfil bioquímico, perfil hepático, deshidrogenasa láctica.

Se realizó estudio de hemostasia que reveló:

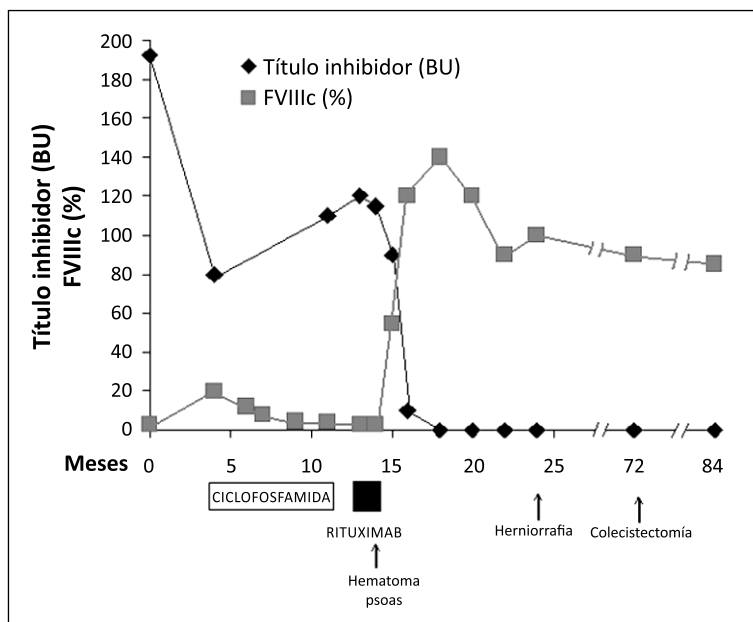
- Tiempo de protrombina (TP): 76% (Normal: 70-100%).
- Tromboplastina parcial activada: 73 segundos. (Normal: 25-40s).
- Factor IX: 55% (Normal: 50-100%).
- Factor VIII coagulante (FVIII: C): 3% (Normal: 50-150%).
- FVW: Ag: 1,0 u/ml (Normal: 0,48 - 1,78 u/ml).
- Título de inhibidor (Método de Bethesda): 192 Unidades Bethesda (BU).

Con estos resultados se planteó el diagnóstico de HAA con título alto de inhibidor y se inició la investigación etiológica. No se demostró actividad del cáncer de próstata (tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis, cintigrama óseo y APE normales). Evaluación reumatológica clínica y de laboratorio fue negativo (AAN, anticuerpos anti DNA, factor reumatoideo, anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).

Debido a la toxicidad previa por esteroides, se inició tratamiento con ciclofosfamida 100 mg al día vía oral manteniendo controles clínicos y de laboratorio (TTPa, título de inhibidor) seriados. Su control durante siete meses de tratamiento demostró la persistencia de la sintomatología hemorrágica, sin observarse una disminución significativa en el título de inhibidor (Figura 1), ni toxicidad hematológica secundaria al inmunosupresor.

Ante la ausencia de respuesta y la reciente publicación del uso exitoso de rituximab en HAA<sup>8</sup> se discutió con el paciente esta opción terapéutica y se decidió tratar con este anticuerpo. En octubre de 2003 recibió un ciclo de rituximab a la dosis recomendada (375 mg/m<sup>2</sup> por cuatro dosis semanales). Antes de recibir la cuarta dosis el paciente consultó por dolor inguinal izquierdo, al examen físico destacaba limitación a la flexión de la cadera, por lo que se planteó el diagnóstico de hematoma de músculo psoas. Estudio de laboratorio en ese momento reveló FVIII: C 4% y título de inhibidor 110 BU. Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y que informó un hematoma de músculo psoas izquierdo (volumen 70 ml). Fue tratado con reposo absoluto y analgesia, con rápida disminución de la sintomatología, confirmando al mes un TAC control la regresión del hematoma.

En los meses posteriores al ciclo de rituximab, se observó una progresiva disminución del inhibidor asociado a la normalización de los niveles de FVIII: C, llegando a desaparecer el inhibidor a los 5 meses desde el tratamiento con rituximab (Figura 1). Clínicamente se observó la completa remisión de la sintomatología hemorrágica. En controles posteriores, hasta enero de 2010, se ha mantenido en remisión clínica y de laboratorio (67 meses de remisión completa). Durante este período de remisión el paciente fue sometido a una herniorrafia inguinal y a una colecistectomía laparoscópica sin complicaciones.



**Figura 1.** Paciente con hemofilia A adquirida tratada con Rituximab: Evolución clínica y de laboratorio (FVIIIc y Título de inhibidor).

## Discusión

La HAA es un raro, pero grave trastorno adquirido de la coagulación. En una de las primeras series de pacientes publicada en 1981, se observó una mortalidad de 22% de 215 pacientes y la mayoría de las muertes fueron a causa de complicaciones hemorrágicas<sup>9</sup>. Actualmente, con la disponibilidad de concentrado de complejo protrombínico activado (ej. FEIBA) y Factor VIIa recombinante, se puede lograr un control hemostático en la mayoría de los pacientes que presentan hemorragias graves<sup>4,10,11</sup>. Sin embargo, estas medidas tienen un efecto muy transitorio y el paciente persiste con alto riesgo de hemorragias graves en tanto no se logre eliminar el autoanticuerpo patogénico (inhibidor)<sup>12</sup>. El caso descrito en este reporte presentó un hematoma espontáneo del músculo psoas luego de más de 8 meses de iniciado el tratamiento con ciclofosfamida, mientras se encontraba aún con títulos elevados de inhibidor.

Para la erradicación del inhibidor el uso de prednisona y ciclofosfamida es considerado como la primera opción terapéutica<sup>4</sup>, sin embargo, en 20-30% de los pacientes no se logra la completa eliminación del inhibidor. Se han probado diversas terapias alternativas como azatioprina, vincristina, gammaglobulina endovenosa y plasmaféresis, pero

su eficacia no es concluyente<sup>1,4</sup>. Esta terapia inmunosupresora puede ser de riesgo, especialmente en pacientes de mayor edad. En una reciente serie de 172 pacientes con HAA en el Reino Unido<sup>5</sup>, 9% de ellos fallecieron a causa de hemorragias, pero debe destacarse que una importante proporción de pacientes presentaron complicaciones asociadas al tratamiento esteroidal y citotóxico: infecciones (33%), muerte por infección (11%), neutropenia (12%). Estos resultados han motivado la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas en los pacientes con HAA.

Luego de la primera publicación de 4 casos de HAA tratados exitosamente con rituximab<sup>8</sup>, se han reportado una creciente cantidad de reportes aislados y series de casos. En un meta-análisis de 42 casos, publicado por Sperr et al, en 2007<sup>13</sup>, el tratamiento rituximab produjo una tasa de remisión completa de 78%, sin observarse diferencias si se utilizaba en primera o segunda línea de tratamiento. En el seguimiento a 2 años, 66% de los pacientes mantenía la remisión completa. Uno de los factores que parece influenciar la tasa de respuesta es el título del inhibidor, cuando este es superior a 100 BU se observó una significativa menor tasa de remisión completa<sup>13-15</sup>.

Como lo observamos en este caso reportado y en otros publicados<sup>16</sup>, rituximab es capaz de

lograr remisiones completas prolongadas en el tiempo, aun con un título elevado de inhibidor. La frecuencia de complicaciones (especialmente infecciones) a largo plazo parece ser bajo<sup>13,17</sup>.

Dado estos resultados, una reciente publicación con recomendaciones por expertos europeos para el tratamiento de la HAA preconiza el uso de rituximab en segunda línea de tratamiento<sup>4</sup>.

La efectividad de rituximab en el tratamiento de HAA y de otros trastornos autoinmunes (revisado en referencia 7) se basa en su capacidad de unirse a CD20, un antígeno presente casi exclusivamente en linfocitos B (LB) y producir una eliminación selectiva de estos mediante mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, citotoxicidad dependiente de complemento y apoptosis<sup>18</sup>. Tradicionalmente el rol patogénico de los LB se relacionaba a la producción de anticuerpos, sin embargo, recientes investigaciones han ampliado este panorama. Los LB son importantes células presentadoras de antígeno y pueden tener un rol en la activación de linfocitos T CD4+, compartiendo funciones con las células dendríticas. Además, los LB pueden regular la función de las células dendríticas y secretar una serie de citoquinas (IL-10, IL-4, IL-6, linfotóxina- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) que pueden influenciar la respuesta inmune<sup>19,20</sup>.

Todas estas funciones de los LB pueden estar alteradas de manera variable en las distintas patologías autoinmunes y contribuir a su patogénesis<sup>21</sup>.

En conclusión, la eficacia y seguridad mostrada por rituximab en el tratamiento de HAA lo coloca como una adecuada alternativa terapéutica. En el campo de las enfermedades autoinmunes, la terapia dirigida contra los linfocitos B patogénicos se ha posicionado como una importante área de intervención terapéutica.

## Referencias

1. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008; 112: 250-5.
2. Lollar P. Pathogenic antibodies to coagulation factors. Part one: Factor VIII and Factor IX. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1082-95.
3. Baudo F, De Cataldo F. Acquired hemophilia: A critical bleeding syndrome. *Haematologica* 2004; 89: 96-100.
4. 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: 566-75.
5. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; 109: 1870-7.
6. Molina A. A decade of rituximab: improving survival outcomes in non-Hodgkin's lymphoma. *Annu Rev Med* 2008; 59: 237-50.
7. McDonald V, Leandro M. Rituximab in non-haematological disorders of adults and its mode of action. *Br J Haematol* 2009; 146: 233-46.
8. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, Michelis MA, Zeller JA, Peerschke EI, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2002; 100: 3426-8.
9. Green D, Lechner K. A Survey of 215 nonhaemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45: 200-3.
10. Sallah S. Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 2004; 10: 169-73.
11. Abshire T, Kenet G. Safety update on the use of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors. *Haemophilia* 2008; 14: 898-902.
12. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernández-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: Review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Brit J Haematol* 2003; 121: 21-35.
13. Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica* 2007; 92: 66-71.
14. Stasi R, Brunetti M, Stipa E, Amadori S. Selective B-cell depletion with rituximab for the treatment of patients with acquired hemophilia. *Blood* 2004; 103: 4424-8.
15. Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, Boggio L, Green D, Weksler BB, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia* 2005; 11: 13-9.
16. Abdallah A, Coghlan DW, Duncan EM, Chunilal SD, Lloyd JV. Rituximab-induced long-term remission in patients with refractory acquired hemophilia. *J Thromb Haemost* 2005 ;3: 2589-90.
17. Rafailidis PI, Kakisi OK, Vardakas K, Falagas ME. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 2007; 109: 2182-9.
18. Johnson P, Glennie M. The mechanism of action of Rituximab in the elimination of tumor cells. *Semin Oncol* 2003; 30 (Suppl 2): 3-8.

19. Yanaba K, Bouaziz JD, Matsushita T, Magro CM, St Clair EW, Tedder TF. B-lymphocyte contributions to human autoimmune disease. *Immunol Rev* 2008; 223: 284-99.
20. Leandro MJ, de la Torre I. Translational Mini-Review Series on B Cell-Directed Therapies: The pathogenic role of B cells in autoantibody-associated autoimmune diseases-lessons from B cell-depletion therapy. *Clin Exp Immunol* 2009; 157: 191-7.
21. Shlomchik MJ. Activating systemic autoimmunity: B's, T's, and tolls. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 626-33.