

# Rituximab en combinación con agentes "bypass" hemostáticos para hemofilia adquirida con inhibidor, a propósito de un caso

TEJEDOR TEJADA E<sup>1</sup>, JURADO HERRERA S<sup>2</sup>, GÓMEZ NUÑEZ MR<sup>2</sup>

1 Servicio de Farmacia. 2 Servicio de Hematología. Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería (España)

Fecha de recepción: 04/07/2020 - Fecha de aceptación: 18/08/2020

## RESUMEN

La hemofilia adquirida es un trastorno hemorrágico producido por anticuerpos del propio organismo que actúan frente al factor VIII. Posee una incidencia estimada 1-1,5 casos/millón/año, con predominio en sujetos de edad avanzada. Es considerada una enfermedad rara pero su impacto puede

verse infraestimado por la falta de registros adecuados, la falta de conocimiento por el facultativo y su complejidad para diagnosticarla. No hay establecido un protocolo fijo en el manejo de la patología, por ello la mayoría de las recomendaciones se basan en las opiniones de expertos en el tratamiento de otras coagulopatías.

Palabras clave: **Hemofilia A/sangre, rituximab, anticuerpos, factores inmunológicos/uso terapéutico, factor VIII/antagonistas e inhibidores.**

## *Rituximab in combination with hemostatic "bypass" agents for hemophilia acquired with an inhibitor, in the event of a case*

### SUMMARY

Acquired hemophilia is a bleeding disorder caused by the body's own antibodies to factor VIII. It has an estimated incidence

of 1-1.5 cases/million/year, with a predominance of elderly subjects. It is considered a rare disease but its impact may be underestimated due to the lack of ade-

quate records, the lack of knowledge by the specialists and its complexity in diagnosing it. There is no fixed protocol in the management of the pathology, so the majority of recommendations are based on the opinions of experts in the treatment of other coagulopathies.

Key words: **Hemophilia A/blood, rituximab, antibodies, immunologic factors/therapeutic use, factor VIII/antagonists & inhibitors.**

## INTRODUCCIÓN

La hemofilia adquirida es una alteración de la hemostasia en la cual se desarrollan anticuerpos contra el factor VIII de la cascada de coagulación. Es un trastorno poco frecuente en pacientes sin antecedentes de hemofilia, con una incidencia de 1 caso por cada millón de habitantes/año. La etiología es muy variada, siendo idiopático el 50% de las ocasiones, otras posibles causas siendo secundarias a fármacos, malignidades hematológicas, embarazo, puerperio y enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal)<sup>1</sup>. Frecuentemente, la clínica comienza con hematomas espontáneos, sobre todo en tejidos blandos, que pueden alcanzar una mortalidad del 50%.

Sospecharemos este cuadro clínico, cuando obtengamos los siguientes hallazgos en la analítica de sangre: elevación del tiempo tromboplastina parcial activado (TTPa) elevado con un tiempo de protombina (TP) y tiempo de trombina (TT) normalizados; junto con fibrinógeno y plaquetas sin alteraciones.

El tratamiento se deberá realizar lo antes posible una vez definido el diagnóstico, consiste en la corrección de la hemostasia y erradicación de inhibidores. Se utilizan agentes hemostáticos como los preparados de factor VIII, desmopresina (DDAVP) y complejos inhibidores de FVIII (FEIBA®)<sup>2</sup> en combina-

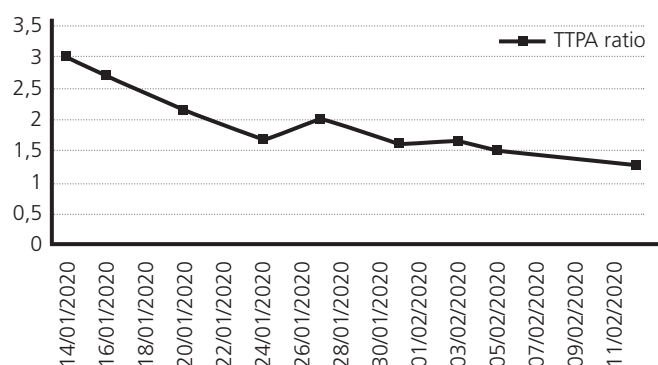
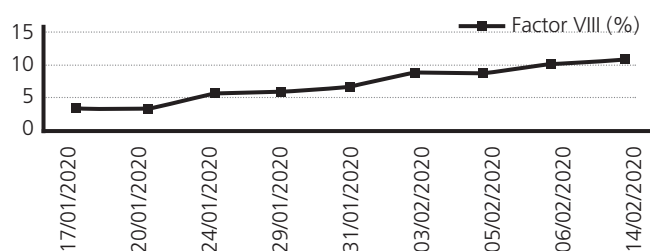
ción de inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, rituximab, corticoides) para conseguir una rápida eliminación de los inhibidores y una mejor tolerancia a los factores de coagulación.

Cabe destacar el papel del rituximab, anticuerpo monoclonal anti CD20, cuyo objetivo es la rápida eliminación de linfocitos B y cuya indicación fue aprobada para neoplasias linfoides CD20+<sup>3</sup>.

En esta publicación se presenta el caso de hemofilia adquirida tratada con rituximab en combinación de un complejo coagulante anti-inhibidor, con el objetivo de valorar la eficacia y seguridad del anti CD20 en una indicación fuera de ficha técnica.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de 67 años, de origen británico, acudió a urgencias del Hospital Inmaculada el 6 de enero por un hematoma espontáneo el 28 de diciembre tras un movimiento brusco con dolor inguinal, hematoma desde cara interna del muslo derecho hasta el pie con importante dolor, motivo por el que acude a urgencias. No presentó fiebre ni otra sintomatología asociada, previamente no cuenta episodios de sangrado ni hematomas espontáneos. No ha presentado picadura de insectos, ni traumas ni lesiones asociadas.

**Figura 1. Valores de TTPa ratio durante el ingreso hospitalario****Figura 2. Valores del factor VIII durante el ingreso hospitalario**

Durante su ingreso en el Hospital Inmaculada presentó analíticas con TTPa alargado con sospecha de presencia de inhibidor de factor VIII (hemofilia adquirida) y síndrome leucoeritroblástico en sangre periférica; se inicia tratamiento con FEIBA y antibioterapia empírica por neumonía basal derecha nosocomial con piperacilina-tazobactam y se traslada a C.H. Torrecárdenas para completar estudio y tratamiento.

A su llegada a nuestro centro y ante el desabastecimiento de FEIBA, se decidió inicio con NovoSeven (factor VII recombinante) a dosis terapéuticas de 90 mcg/kg, presentando buena evolución del hematoma y mejoría de la infección respiratoria nosocomial.

A nivel de laboratorio, presentó un hemograma dentro de la normalidad durante el ingreso sin precisar necesidad de hemoderivados, en su primer analítica con TTPa de 80 seg junto TTPa ratio de 2,98 (Figura 1), pero con TP normal e INR (International Normalized Ratio) dentro de la normalidad. Se realizó test de mezclas inmediata e incubada, donde ambas no corrigieron. Se determinó un factor VIII bajo (Figura 2).

El test de coagulación especial, confirmó inhibidor contra factor VIII de coagulación, tras ello se decidió asociar al tratamiento rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/semanal) durante 4 semanas consecutivas.

El día 28/01/2020 presentó, estando ingresado y con tratamiento bypass, de manera espontánea un nuevo hematoma en miembro superior izquierdo desde codo hasta mano, sin edema, induración, inflamación ni dolor. Continuamos tratamiento con NovoSeven, antifibrinolíticos con buena evolución de hematomas.

El estudio de extensión solicitado al diagnóstico presenta un inmunofenotipo de sangre periférica y una población linfocito B monoclonal de linfoma de zona marginal asintomático y con hemograma dentro de la normalidad y muy pequeñas adenopatías mediastínicas no significativas.

La paciente presentó buena evolución a pesar de un nivel persistente del inhibidor en las pruebas del laboratorio. El

5/02/20 se realizó un cambio de eptacog alfa (NovoSeven®) a complejo coagulante antiinhibidor (FEIBA), inicialmente a 50 UI/Kg cada 12 horas y a partir del día 10/02/20 a 100 UI/kg/24 horas, con el fin de resolver los valores del inhibidor.

Tras estabilidad clínica se propone alta domiciliaria, con seguimiento y estudio más ampliado de la sospecha de síndrome linfoproliferativo y continuación de controles periódicos y revisión en consultas externas de Hematología para seguimiento y dosificación de inhibidor de factor VIII.

## CONCLUSIÓN

A día de hoy el uso de rituximab (anti CD20) queda demostrada su eficacia como tratamiento en alteraciones autoinmunes. Posee un papel en la erradicación de los inhibidores, a pesar de no existir ensayos controlados aleatorizados de AHA, tanto en primera línea como en segunda línea después de otros inmunosupresores.

La importancia de la eliminación de los inhibidores se muestra en el registro EACH2, tiene como resultado una supervivencia entorno al 55% de los pacientes que se consiguió erradicarlos a los 5 años del diagnóstico. Por este motivo está indicado en las guías el inicio de tratamiento erradicador tan pronto como sea establecido el diagnóstico. El objetivo del tratamiento consiste en alcanzar tolerancia o respuesta completa, considerada como una tasa de inhibidor indetectable (<0,6 UB/mL) y de FVIII superiores a 50-70% una vez ha finalizado el tratamiento inmunosupresor<sup>4</sup>.

El efecto inmunosupresor del rituximab en la hemofilia adquirida afecta tanto a la supresión de producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B como a la respuesta de estímulos de las poblaciones de linfocitos T reguladores. Según resultados recogidos en el EACH2, 30 pacientes de 51 (59%) que fueron tratados con rituximab en primera línea lograron eliminar los inhibidores. La pauta posológica utilizada fue 375 mg/m<sup>2</sup>, aunque algunos autores ha obtenido respuesta con dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>.

A pesar de que existen regímenes compuestos por esteroides y ciclofosfamida que obtienen tasas de respuesta completa entorno al 77%, en este caso se utilizó el rituximab debido a que posee tasas inferiores de recaída.

Una vez conseguida la erradicación y normalidad de los parámetros hematológicos, las guías recomiendan un seguimiento mensual durante los 6 meses posteriores y después cada 3 meses<sup>5</sup>.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008;112:250-5.
2. Livnat T, Budnik I, Levy-Mendelovich S, Avishai E, Misgav M, Barg AA. Combination of hemostatic therapies for treatment of patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood Cells Mol Dis.* 2017 Jul;66:1-5.
3. P.W. Collins, M. Mathias, J. Hanley, D. Keeling, D. Keenan, M. Laffan, D. et al. Rituximab and immune tolerance in severe hemophilia A: a consecutive national cohort. *J Thromb Haemost.* 2009;7:787-94.
4. Baudo F, Collins PW, Huth-Kuhne A, et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: Results of the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *Blood*, July 2012;120(1):39-46.
5. Franchini M, Castaman G, Coppola A, Santoro C, Zanon E, Di Minno G, et al. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfus.* 2015;13:498-513.