

## Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos asociado a la presencia de inhibidor adquirido del factor IX en una paciente sin hemofilia

### Antiphospholipid antibody syndrome associated with acquired factor IX inhibitor in a non-hemophilic patient

PHILIPPE CHALEM • BOGOTÁ D.C. (COLOMBIA)

#### Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 23 años de edad, con diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, con un cuadro típico de trombosis venosa profunda recurrente y pérdidas fetales, en presencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina positivos. En el transcurso de su enfermedad presenta manifestaciones hemorrágicas, no explicadas por el uso de anticoagulantes orales. Los estudios de hematología permitieron documentar una disminución de los factores IX y VIII, con evidencia de inhibidor específico del factor IX. La deficiencia de factores de la coagulación mejoró gracias al uso de esteroides y ciclofosfamida. (*Acta Med Colomb* 2011; 36: 196-199)

**Palabras clave:** *síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, hemorragia, anticoagulantes circulantes, factor IX, factor VIII, inhibidor adquirido del factor IX.*

#### Abstract

We report the case of a 23-year-old female patient with an antiphospholipid syndrome characterized by recurrent deep venous thromboses and fetal losses, with positive lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. During the course of the disease she had hemorrhagic manifestations not attributable to oral anticoagulants. Hematological analyses documented reduced levels of factors IX and VIII, with evidence of a specific inhibitor of factor IX. The deficiency of clotting factors improved with steroids and cyclophosphamide. (*Acta Med Colomb* 2011; 36: 196-199)

**Keywords:** *antiphospholipid syndrome, hemorrhage, clotting factors inhibitors, factor IX, factor VIII, acquired factor IX inhibitor.*

Dr. Philippe Chalem: Internista y Reumatólogo, Fundación Instituto de Reumatología Fernando Chalem. Profesor Asistente Universidad del Rosario y Fundación Universitaria San Martín. Bogotá D.C. (Colombia) Correspondencia. Dr. Philippe Chalem. Bogotá D.C. (Colombia) E-mail: p\_chalem@yahoo.com Recibido: 18/III/2011 Aceptado: 27/X/2011

#### Introducción

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es un trastorno caracterizado principalmente por trombosis venosa o arterial recurrente y pérdidas fetales, en presencia de anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico o ambos. Es por lo tanto una entidad caracterizada por trombofilia, con eventos trombóticos recurrentes como una de sus principales características clínicas.

El uso de anticoagulantes orales para prevenir la trombosis es la piedra angular del tratamiento y es también la principal causa de los fenómenos hemorrágicos que se presentan en estos pacientes. Todavía no hay consenso respecto a la duración e intensidad del tratamiento antitrombótico. Los estudios disponibles sugieren que la anticoagulación oral sea mantenida a largo plazo, con un INR alrededor de tres, en los pacientes que han experimentado eventos trom-

bóticos previos. Se ha informado una mayor frecuencia de fenómenos hemorrágicos con el uso de warfarina cuando se mantiene un INR superior a 3.0. La anticoagulación agresiva conlleva un riesgo más alto de hemorragia subdural, renal, rectal, ovárica y articular, sin relación con la edad, la duración del tratamiento ni los medicamentos asociados (1, 2).

En los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, los trastornos hemorrágicos no explicados por el uso de anticoagulantes son muy raros. En el siguiente informe se presenta el caso de una paciente con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y fenómenos hemorrágicos no explicados por el uso de anticoagulantes.

#### Presentación del caso

Paciente de sexo femenino, de 23 años de edad, quien consulta en enero de 2001 por cuadro clínico consistente

en monoartritis de una interfalángica proximal de manos y dolor en metatarsofalángicas de dos meses de evolución. Como antecedentes relevantes se anotan seis episodios de trombosis venosa profunda en miembro inferior derecho en los últimos seis años, comprometiendo los territorios de la iliaca externa, la femoral común, la femoral superficial y la poplítea. No hay historia de embarazos y los ciclos menstruales son normales. Al examen físico los hallazgos son compatibles con la monoartritis mencionada y los signos de insuficiencia venosa profunda en miembro inferior derecho.

Se practican anticuerpos anticardiolipina IgM (negativos) e IgG (positivos a títulos altos, 321 UGPL). Las pruebas de coagulación (PT, PTT), la prueba de neutralización con plaquetas y el tiempo de veneno de víbora de Russell, confirman la presencia de un anticoagulante lúpico. Los anticuerpos antinucleares son positivos (1/320), con patrón de inmunofluorescencia moteado. Los anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares extraíbles (ENA) y el factor reumatoide son negativos. Con base en los hallazgos clínicos y paraclínicos (incluyendo hemograma y uroanálisis), se descartó el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

Con diagnósticos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y monoartritis, se decide continuar tratamiento anticoagulante con warfarina sódica que venía recibiendo (7.5 mg/d) y se trata el episodio de monoartritis con prednisona, con lo que mejora rápidamente.

La paciente acude a control nuevamente al servicio de reumatología al cabo de dos años (febrero de 2003), habiendo presentado durante este periodo cuatro nuevos episodios de trombosis venosa profunda y dos embarazos con pérdidas fetales (en el último embarazo recibió tratamiento con aspirina 100 mg/d y enoxaparina 60 mg/d, a pesar de lo cual tuvo una pérdida en la semana 16). Fue necesario suspender la warfarina (en ausencia de un INR excesivamente elevado), debido a equimosis y fenómenos hemorrágicos en mucosas asociados a una disminución de la actividad de factor IX (11-18%, para un rango normal de 50-150%). En agosto de 2002 se identificó la presencia de un inhibidor circulante de factor IX (0.6 unidades Bethesda). Durante los años 2003 y 2004 permanece sin anticoagulación (actividad de factor IX alrededor de 37% en 2003). En 2003 se documentó también una reducción transitoria en la actividad de factor XII (32%).

En febrero de 2005, debido a la recuperación espontánea del factor IX -que se encontraba en 62.5%, dentro de los límites normales-, se recomienda reiniciar anticoagulación oral con el fin de evitar nuevos fenómenos trombóticos, pero la paciente omite esta recomendación. Los anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM fueron positivos (255 UGPL y 96 UMPL, respectivamente), al igual que el anticoagulante lúpico. En abril de 2005 presenta una trombosis venosa profunda en la subclavia derecha, tratada con warfarina. El hemograma y los niveles de complemento fueron normales. Los anti ENA fueron negativos. Como datos relevantes desde el punto de vista clínico, cabe anotar que presentó sinovitis en la rodilla derecha en 2004 y en la mano izquierda en 2005,

episodios que duraron entre una y cuatro semanas. No presentaba ningún otro síntoma ni hallazgos físicos compatibles con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

Durante el año 2005 se documenta una disminución de los niveles de factor VIII (actividad de 40%) y IX (actividad de 27%), motivo por el cual se suspende la anticoagulación y se inicia tratamiento con glucocorticoides (deflazacort) y azatioprina. Esta última medicación no es bien tolerada, por lo que se inicia ciclofosfamida (a razón de 0.9 mg/kg/d), que toma hasta julio 2006. Tanto los glucocorticoides como la ciclofosfamida son definitivamente suspendidos por presentar niveles normales de factor VIII y IX. Se mantuvo contacto con la paciente hasta el año 2007, durante el cual se encontraba asintomática, en tratamiento con aspirina a dosis de 200 mg/d.

## Discusión

Los fenómenos hemorrágicos en los pacientes con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se explican principalmente por la anticoagulación oral que reciben como tratamiento, habitualmente cuando el INR es superior a 3.0. Los ejemplos abundan en la literatura médica (1-4). La edad, la duración de la anticoagulación, el tipo de síndrome antifosfolípidos (primario o secundario), el territorio vascular afectado previamente y el tipo de exámenes positivos (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina), no parecen relacionarse con un mayor riesgo de hemorragia (1, 2). El uso concomitante de aspirina y las cifras tensionales elevadas podrían en cambio incrementar la posibilidad de un sangrado (1). Dado que no se ha demostrado que un INR superior a 3.0 disminuya de manera significativa el riesgo de un nuevo episodio de trombosis, se recomienda mantenerlo entre 2.0 y 3.0 (2-5).

Los inhibidores adquiridos de factores de coagulación, conocidos como anticoagulantes circulantes, se encuentran habitualmente presentes en pacientes hemofílicos que han recibido terapia con factores de la coagulación. Los anticuerpos dirigidos contra el factor VIII se desarrollan en 5-25% de los pacientes con hemofilia clásica que reciben terapia de reemplazo. Se acepta en general que el tipo de defecto genético determinante de la hemofilia, la severidad de la misma, el número de tratamientos administrados y el tipo de producto utilizado, son los principales factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores (6). La formación de anticuerpos dirigidos contra el factor IX en la hemofilia B es menos común (alrededor de 3% de los pacientes que reciben esta proteína); los factores de riesgo para la formación de inhibidores son similares a los mencionados para la hemofilia A (6).

Los anticoagulantes circulantes se encuentran raramente presentes en pacientes no hemofílicos y de encontrarse generalmente están asociados con enfermedades autoinmunes, mieloma múltiple, enfermedad linfoproliferativa y en algunos casos, como en el de los inhibidores del factor VIII, se pueden relacionar con la edad (individuos mayores de 50

años), el embarazo, el posparto o las reacciones medicamentosas (penicilina, cloramfenicol, fenitoína, entre otras). Se caracterizan por una prolongación del PTT y pueden asociarse a fenómenos hemorrágicos, aunque curiosamente no son frecuentes las hemartrosis (6,7).

La presencia del inhibidor adquirido del factor IX en pacientes no hemofílicos es una entidad muy rara, que se puede presentar de manera espontánea o asociarse con enfermedades no inmunológicas como el síndrome nefrótico, la falla cardíaca, el cáncer, ciertas infecciones o el síndrome de Sheehan. Se ha descrito también durante el posparto, después de una prostatectomía o por el consumo de ciertos medicamentos. Se encuentran en la literatura varios informes de su aparición asociada con enfermedades autoinmunes, principalmente el lupus eritematoso sistémico, aunque también con enfermedad del tejido conectivo no diferenciada, fiebre reumática y esclerosis múltiple (6,8-11).

Para el tratamiento de los inhibidores circulantes de factor VIII y factor IX, sobre todo si se asocian con prolongación de los tiempos de coagulación y riesgo de hemorragia, además del control de la enfermedad de base, se han utilizado los medicamentos inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina), los glucocorticoides, la gammaglobulina intravenosa y la plasmaféresis, con buenos resultados (6-9, 11, 12). En este informe describimos el caso de una paciente con un síndrome antifosfolípidos claramente establecido (trombosis venosa, pérdida fetal, trombocitopenia, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico positivos) que presentó fenómenos hemorrágicos y en quien se descartó el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. La ausencia de un INR excesivamente elevado y la presencia de PTT y PTT cruzado prolongados, llevaron a enfocar el estudio en la búsqueda de inhibidores de factores de la coagulación, encontrándose disminución significativa del factor IX, asociado a un inhibidor circulante. Aun cuando no se realizó la búsqueda de un inhibidor del factor VIII, sí se documentó la disminución de este factor. Igualmente se documentó la reducción transitoria de los niveles de factor XII, que resolvió espontáneamente.

La asociación de síndrome antifosfolípidos e inhibidores de la coagulación es una entidad rara, previamente informada en la literatura. El Hajj *et al* informaron un caso de autoinmunidad familiar en madre e hija: la madre (54 años) tenía lupus eritematoso sistémico, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y un inhibidor circulante de plaquetas. La hija (29 años) con diagnóstico de diabetes mellitus insulín dependiente (complicada con nefropatía y retinopatía), desarrolló un síndrome antifosfolípidos caracterizado por una oclusión arterial cerebral en presencia de anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina; la actividad de los factores de coagulación fue normal excepto para el factor IX, que fue de 28%, debido a un inhibidor circulante de la coagulación. No presentó fenómenos hemorrágicos y gracias al uso de plasmaféresis, esteroides y ciclofosfamida, incrementaron los niveles de factor IX y desapareció el inhibidor (9).

En un artículo más reciente, Yang y colaboradores describieron que algunos anticuerpos antifosfolípidos, en pacientes con síndrome antifosfolípidos diagnosticado de acuerdo con los criterios de Sapporo, estaban también dirigidos contra el factor IX activado (IXa). Se establecieron valores de referencia normales para la actividad antifactor IXa utilizando un grupo control de 30 individuos sanos. En 11 de los 38 pacientes con síndrome antifosfolípidos estudiados (28.9%), se encontraron anticuerpos dirigidos contra el factor IXa. En algunos casos se detectó también actividad contra el factor IX, aunque en menor proporción. Los autores postulan que la presencia de estos anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos y contra el factor IXa se asocia con fenómenos trombóticos debido a que se produce un bloqueo en la inactivación del factor IXa por parte de la antitrombina (13).

Aun cuando en el caso descrito por nosotros la disminución en la actividad de factor IX fue la de mayor relevancia clínica y la más persistente, se documentó también una disminución transitoria de la actividad de los factores VIII y XII, aunque no buscamos la presencia de inhibidores circulantes específicos. Es de anotar que en publicaciones previas se ha sugerido la asociación de la presencia de un inhibidor circulante del factor XII con la pérdida fetal en pacientes con síndrome antifosfolípidos. Dicha asociación no parece presentarse con los fenómenos trombóticos. Jones y colaboradores describieron un grupo de 40 mujeres con síndrome antifosfolípidos. De éstas, 21 tenían historia de pérdidas fetales recurrentes; en este subgrupo se encontró una asociación significativa con los anticuerpos dirigidos contra el factor XII. Los autores postulan que el factor XII podría tener un efecto similar al de la anexina V, formando un “escudo protector” a nivel de la placenta contra fosfolípidos aniónicos procoagulantes (14).

Se ha descrito también la asociación de inhibidores del factor VIII en presencia de anticuerpos antifosfolípidos, pero ha sido controvertida (15).

En lo referente al tratamiento de nuestra paciente, la opción lógica era en primera instancia suspender la anticoagulación debido a los fenómenos hemorrágicos que presentaba, con el fin de evitar complicaciones potencialmente graves. Se optó por el tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores, obteniendo incremento de los niveles de factores de coagulación VIII y IX. Las publicaciones previas sustentan el uso de este tipo de terapias (6-9, 11, 12). El significado de la presencia de inhibidores de factores de coagulación en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es incierto. Aun cuando existe el riesgo teórico de fenómenos hemorrágicos, publicaciones previas han mostrado cómo estos anticuerpos pueden favorecer la aparición de los fenómenos trombóticos y las pérdidas fetales (13, 14). No se pretende con el presente informe hacer una discusión acerca de los mecanismos fisiopatológicos que determinan los hallazgos clínicos. Se quiere alertar acerca de una posible asociación que podría implicar complicaciones en el tratamiento de estos pacientes.

## Referencias

1. **Castellino G, Cuadrado MJ, Godfrey T, Khamashta MA, Hughes GRV.** Characteristics of patients with antiphospholipid syndrome with major bleeding after oral anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 2001; **60**: 527-30.
2. **Ruiz-Iraostroza G, Khamashta MA, Hunt BJ, Escudero A, Cuadrado MJ, Hughes GRV.** Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 1164-9.
3. **Ames PR, Clampa A, Margaglione M, Scenna G, Iannaccone L, Brancaccio V.** Bleeding and re-thrombosis in primary antiphospholipid syndrome on oral anticoagulation: an 8-year longitudinal comparison with mitral valve replacement and inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2005; **93**: 694-9.
4. **Ruiz-Iraostroza G, Hunt BJ, Khamashta MA.** A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; **57**: 1487-95.
5. **Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al.** A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 848-53.
6. **Sallah S.** Inhibitors to clotting factors. *Ann Hematol* 1997; **75**: 1-7.
7. **Huang YW, Saidi P, Philipp C.** Acquired factor VIII inhibitors in non-haemophilic patients: clinical experience of 15 cases. *Haemophilia* 2004; **10**: 713-21.
8. **Miller K, Neely JE, Krivit W, Edson JR.** Spontaneously acquired factor IX inhibitor in a nonhemophilic child. *J Pediatr* 1978; **93**: 232-234.
9. **ElHajj I, Uthman I, Chahel A, Khoury F, Arayssi T, Taher A.** Familial antiphospholipid antibodies and acquired circulating anticoagulants. *Lupus* 2004; **13**: 812-4.
10. **Davis S, Furie BC, Griffin JH, Furie B, Willey R.** Circulating inhibitors of blood coagulation associated with procainamide-induced lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1978; **4**: 401-7.
11. **Collins HW, Gonzalez MF.** Acquired factor IX inhibitor in a patient with adenocarcinoma of the colon. *Acta Haematol* 1984; **71**: 49-52.
12. **Campos-de-Magalhães M, Eduardo Brandão-Mello C, Lúcia Elias Pires M, Cecília da Fonseca Salgado M, Barcelo de Brito S, José de Almeida A.** Factor VIII and IX deficiencies related to acquired inhibitors in a patient with chronic hepatitis C virus infection receiving treatment with pegylated interferon plus ribavirin. *Hematology* 2011; **16**: 80-5.
13. **Yang Y-H, Chien D, Wu M.** Novel autoantibodies against the activated coagulation factor IX (FIXa) in the antiphospholipid syndrome that interpose the FIXa regulation by antithrombin. *J Immunol* 2009; **182**: 1674-80.
14. **Jones DW, Gallimore MJ, Winter M.** Antibodies to factor XII: a possible predictive marker for recurrent foetal loss. *Immunobiol* 2003; **207**: 43-6.
15. **Triplett DA.** Simultaneous occurrence of lupus anticoagulant and factor VIII inhibitors (letter). *Am J Hematol* 1997; **56**: 195-6.
16. This is the case report of a 23 year-old female with an antiphospholipid syndrome, characterized by recurrent deep venous thrombosis and fetal losses, showing positive lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. During the course of the disease she had hemorrhagic manifestations, not explained by the use of oral anticoagulants. Hematologic analysis showed a decrease in clotting factors IX and VIII, with an inhibitor of factor IX. She improved with steroids and cyclophosphamide therapy.
17. **Keywords:** antiphospholipid syndrome, hemorrhage, clotting factors inhibitors, factor IX, factor VIII, acquired factor IX inhibitor.