

DIAGNOSTICO Y MANEJO CLINICO DE DOS NIÑOS HEMOFILICOS A CON ANTICUERPOS CIRCULANTES CONTRA EL FACTOR VIII

E. DE BERNAL

Se presenta el estudio de dos niños hemofílicos con anticuerpos circulantes contra el factor VIII, seguidos durante un período de cinco años. Las pruebas de tamizaje basadas en el TPT-k incubado se revelaron útiles para detectar niveles de anticuerpos desde 0.5 U Bethesda/ml, comprobados por la titulación específica de los anticuerpos. Los títulos seriados de anticuerpos permitieron un manejo clínico racional de estos niños. El caso 2, además de la terapia de reemplazo, recibió inmunosupresión oral de corta duración y no mostró una respuesta anamnésica. Estos casos de baja respuesta inmunológica pueden beneficiarse del tratamiento de reemplazo a dosis altas sin inmunosupresión.

El caso 1 se presentó con títulos altos de anticuerpos y se le clasificó como de respuesta inmunológica alta. Su tratamiento ha consistido en inmunosupresión prolongada, además de altas dosis de terapia de reemplazo, lográndose inhibición temporal de la producción de anticuerpos y una hemostasis adecuada.

Se discuten también otras alternativas de tratamiento como son la plasmaferesis y las dosis altas de concentrados de F. VIII y el uso del FEIBA.

INTRODUCCION

Los anticuerpos contra el factor VIII (F VIII) se presentan entre el 5 y 10% de los hemofílicos (1, 2). Generalmente constituyen una complicación más de los hemofílicos seve-

ros, como consecuencia de la transfusión de productos que contienen el F VIII, pero también se han descrito en los hemofílicos moderados (3, 4). Los anticuerpos son moléculas de inmunoglobulina G (Ig G) de heterogenicidad restringida (5, 6), dirigidos específicamente contra la porción procoagulante del F VIII (F VIII: C) (7) y son por consiguiente anticoagulantes circulantes. La formación de estos anticuerpos depende de la exposición a cualquiera de los productos que contienen el F VIII (8) y de la capacidad de respuesta inmunológica del recipiente (9). Pero a su vez, después de una exposición muy grande, la probabilidad de desarrollo de anticuerpos disminuye notablemente. Por lo tanto el 80% de los hemofílicos seguramente no harán anticuerpos a pesar de la administración repetida del antígeno. La presencia del antígeno del F VIII procoagulante (F VIII: CAg) en todos los hemofílicos puede explicar la incidencia relativamente baja de los anticuerpos anti F VIII: C en estos pacientes, a pesar de los tratamientos frecuentes con la globulina anti-hemofílica (AHG) (10). También se sabe que las preparaciones de F VIII contienen cantidades menores de F VIII: CAg y que la recuperación de este material antigénico en los hemofílicos, es todavía menor (11), siendo nulo a las tres horas post transfusión, en contraste con el F VIII: C cuya vida media es de 12 horas. Estos cambios sufridos por la molécula del F VIII, con una rápida disminución de los sitios antigénicos, seguramente alteran la antigenicidad de las diferentes preparaciones de la AHG, contribuyendo a la baja incidencia de la formación de anticuerpos.

Los anticuerpos contra el F VIII generalmente se detectan cuando el paciente se vuel-

Dra, Elizabeth Morgan de Bernal: Residente III de Medicina Interna Universidad del Rosario. Hospital San José de Bogotá. Actualmente Hematóloga, Servicio de Hematología Centro Médico de los Andes, Bogotá.

Solicitud de separatas a la Dra. de Bernal.

ve resistente al tratamiento previamente efectivo, o en los exámenes indispensables para una correcta evaluación preoperatoria del riesgo hemorrágico.

La intención de este trabajo es la de presentar las técnicas básicas de tamizaje para la evaluación rutinaria de los hemofílicos y las técnicas especiales para la detección y medición de los anticuerpos contra el F VIII, respectivamente. Los títulos del anticuerpo han permitido un manejo racional de estos pacientes en cuanto al uso de altas dosis de concentrados de F VIII con o sin terapia inmunosupresora y utilización de concentrados plasmáticos que actúan más allá del sitio de la inhibición del anticuerpo, o FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity).

En los últimos 5 años he podido, mediante la utilización de estas técnicas, seguir, manejar y controlar a dos niños hemofílicos hermanos con anticuerpos del F VIII. Hasta donde he podido averiguar, son los dos primeros casos diagnosticados y estudiados en Colombia. Es importante anotar que si tenemos aproximadamente 1.700 hemofílicos, unos 100 tendrían anticuerpos; estas estimaciones trasladadas a Bogotá, nos darían unos 16 pacientes con anticuerpos anti F VIII.

MATERIAL Y METODOS

Laboratorio. La sangre se tomó en tubos plásticos con citrato de sodio al 3.8%, con una relación de anticoagulante sangre de 1:9; por centrifugación durante 20 minutos a 4.500 rpm a 4°C se obtuvo un plasma pobre en plaquetas. Las pruebas se hicieron bien inmediatamente o en su defecto, el plasma se conservó a -20°C hasta por un máximo de 8 días. El Tiempo Parcial de Tromboplastina Activado (TPT-k) se determinó utilizando Platelin Plus Activador de Warner Lambert, según la técnica descrita por Proctor y Rappaport (12).

Determinación del Factor VIII: C: Las determinaciones del F VIII: C se hicieron por el método de un solo tiempo basado en el TPT-k (13), que permite mediciones precisas hasta de un 0.2% de lo normal, modificado para ser utilizado con el Platelin Plus Activator. Una parte de suspensión de kaolincefalina y una

parte del plasma para estudio se pipetea en tubos de vidrio incubados a 37°C y 10 segundos después se agrega un volumen igual de plasma deficitario de F VIII al 50%. Esta mezcla se incuba por 5 minutos exactamente a 37°C y una vez recalcificada se toma el tiempo de la formación del coágulo. Una unidad de F VIII: C se define como la cantidad contenida en 1 ml de plasma fresco normal.

Detección de Anticuerpos (Antisistema intrínseco): La presencia de un anticoagulante circulante contra el F VIII: C se puede detectar haciendo el TPT-k en diferentes mezclas de plasma del paciente y plasma control, antes y después de incubar durante 2 horas a 37°C (14). Se preparan dos series de tubos de plástico con las siguientes mezclas:

Tubo	1	2	3	4	5
Plasma control	0.1	0.08	0.05	0.02	-
Pl. paciente	-	0.02	0.05	0.08	0.1

En cada dilución del primer juego de tubos se practica un TPT-k. El siguiente juego de tubos se incuba a 37°C durante 2 horas, sellados con parafilm para evitar cambios en el pH. Al final del período de incubación se hace un TPT-k a cada dilución. Se sospecha la presencia de un anticoagulante, si hay una diferencia de más de 10 segundos entre el tubo 1 y el 3 de un mismo juego; o si hay una prolongación en los incubados 2, 3 y 4 con respecto a los no incubados. Estos resultados deben graficarse en papel milimetrado para una mejor apreciación (Figura 1).

La importancia de hacer el TPT-k en diferentes diluciones y con incubación de 2 horas, ha sido confirmada por Lossing (15), ya que cuando se hace en mezclas iguales de plasma del paciente y plasma normal sin preincubación, no se pueden detectar muchos de los inhibidores contra el F VIII.

Título de anticuerpos: La titulación de los inhibidores del F VIII se realizó según la técnica de Biggs y Bidwell (16) modificada por Kasper (17), para poder informar los resultados en unidades Bethesda. Se incuba una mezcla de plasma citrado del paciente, diluido o

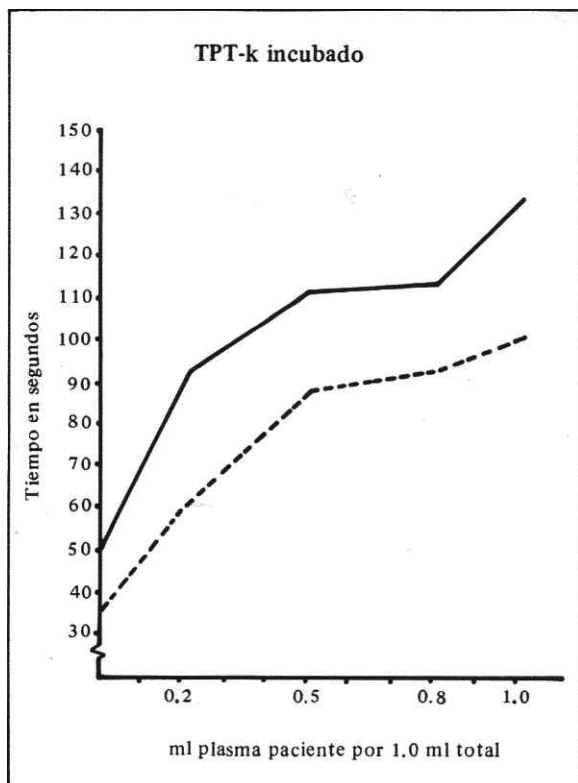


Figura 1. TPT-k incubado en el caso 1 demostrando la prolongación significativa con incubación durante dos horas.

no, con un volumen igual de un "pool" de plasma humano normal. Simultáneamente se incubaba una mezcla de control de volúmenes iguales de un pool de plasma normal y de tampón Tris o Michaelis con pH 7.3; todas las mezclas se tapan e incuban 2 horas a 37°C.

En cada tubo se determina el F VIII: C, asimilando al 100% de actividad el F VIII: C encontrado en el control con el tampón. Cuando el plasma del paciente da un F VIII: C residual del 50%, se dice que contiene 1 unidad Bethesda/ml de inhibidor. El logaritmo del porcentaje del F VIII: C residual se inscribe en una gráfica contra las unidades de inhibidor (Figura 2). Si el F VIII: C residual de la mezcla del paciente está entre 75% y 25%, se pueden leer las U. Bethesda directamente de la gráfica. Los plasmas que contienen inhibidores fuertes, se diluyen con tampón antes de la incubación, buscando diluciones que den resultados de F VIII: C residual entre el 25 y 75%. Las U. inhibidos obtenidas en la gráfica.

se multiplican por la dilución para determinar el número de unidades Bethesda de inhibidor/ml en el plasma del paciente no diluido.

Esquemas de tratamiento. Una de las posibilidades terapéuticas en estos hemofílicos, es la de altas dosis del antígeno F VIII: C en combinación con inmunosupresión, método introducido en la década del 70 por Green y Nilsson (18, 19). El régimen utilizado por nosotros desde el año 1979 es el recomendado por Nilsson (19, 20). En estos casos se debe dar el concentrado del F VIII en dosis lo suficientemente altas para neutralizar el anticuerpo previamente formado y simultáneamente llevar el nivel circulante del F VIII: C a niveles hemostáticos del 40 al 50%, junto con corticosteroides y ciclofosfamida.

La ciclofosfamida se debe dar simultáneamente con el F VIII: C en dosis de 10 a 15 mg/kg de peso I.V.; después, se dan por vía

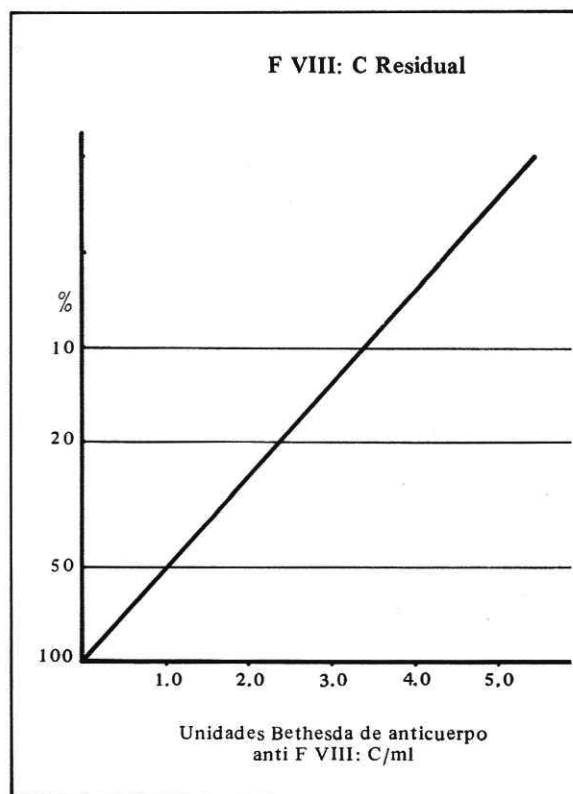


Figura 2. Gráfico para calcular el título de anticuerpos en unidades Bethesda.

oral 2 a 3 mg/kg/día por un período de 3 a 10 días. La prednisona se inicia al tiempo, en cantidades de 2 mg/kg/día. La asociación de terapia inmunosupresora intravenosa y oral, parece que mejora las posibilidades de éxito (21,22).

Los agentes antifibrinolíticos se usan cuando hay hemorragias abiertas, siempre y cuando no haya hematuria; la dosis recomendada de ácido tranaxémico es de 30 mg/kg cada 8 horas, oral o I.V. La dosis necesaria de F VIII: C para neutralizar el anticuerpo puede determinarse a partir de la concentración del inhibidor por ml de plasma y conociendo el volumen plasmático del paciente.

Sin embargo, por ser una inmunoglobulina Ig G, debe doblarse el volumen plasmático para compensar la cantidad de anticuerpo en el espacio extravascular. Por lo tanto, asumiendo que el volumen plasmático es de 40 ml/kg, la cantidad de Factor requerida para neutralizar el inhibidor circulante, se calcula así:

$$2 \times 40 \times \text{peso en kg} \times \text{U. del inhibidor/ml.}$$

Además de esta dosis que neutraliza el anticuerpo, se debe obtener un nivel hemostático inicial del F VIII: C de 40 a 50% así:

$$\frac{\text{Peso en kg} \times \text{Nivel hemostático}}{2} = \text{U. de F VIII: C}$$

A continuación de esta dosis inicial, se sigue con la administración de dosis altas de F VIII: C cada 8 horas. Allain mostró que la actividad del F VIII: C en estos pacientes con inhibidores decrece rápidamente entre 1 a 4 horas post infusión y que después pueden suceder una de dos cosas: que el tiempo medio de desaparición puede ser normal o corto y que cualquiera de estas situaciones puede encontrarse en un mismo paciente en diferentes ocasiones (9).

Existe la inquietud de que los niveles de mantenimiento del factor dados en infusión continua, en lugar de dosis intermitentes, pueden ser más efectivos, ya que la neutralización del F VIII: C por el inhibidor no es instantánea (23).

En los dos casos objeto de nuestro trabajo, no ha sido necesario recurrir a la plasmeferesis ni al uso del FEIBA, cuyas indicaciones se discutirán al final.

RESULTADOS

En los últimos 5 años he podido estudiar y tratar a dos hermanos hemofílicos que como consecuencia de la terapia de reemplazo presentaron anticuerpos dirigidos contra el F VIII: C.

Caso 1: este niño, nacido en 1977, con su hermano mayor ya conocido como hemofílico, no coaguló la sangre del cordón después de 24 horas. Al comenzar a gatear presentó hematomas y hemartrosis que respondieron satisfactoriamente con la administración de crioprecipitado. El TPT-k fue de 66" con control normal de 33". A los 18 meses recibió crioprecipitado diariamente por un mes por una herida del cuero cabelludo, sin que se hicieran investigaciones de laboratorio tendientes a investigar la causa de su mala respuesta al tratamiento. Un año después, en agosto de 1979, empecé a tratarlo para una herida de la lengua que le produjo una severa y prolongada hemorragia. La madre notó ausencia de respuesta hemostática al crioprecipitado.

En ese momento, los estudios de coagulación mostraron una gran prolongación de TPT-k de 102" (control de 35") y un TPT-k incubado característico de la presencia de un anticuerpo de título alto (Figura 1). Los niveles de anticuerpo, según la técnica ya descrita, fueron de 45 U. Bethesda/ml. Aunque se sabía que era imposible neutralizar esta cantidad de anticuerpo, por limitaciones económicas, se intentó una prueba terapéutica de altas dosis de F VIII: C e inmunosupresión, antes de considerar la alternativa de plasmaferesis repetida, procedimiento difícil en un niño de 2% años de edad.

Se le administraron 90 U./kg de F VIII: C liofilizado y 12.5 mg/kg I.V. de ciclofosfamida como dosis inicial, para continuar luego con 40 U./kg cada 8 horas de liofilizado, ciclofosfamida oral 3 mg/kg/día por 7 días y prednisona 2 mg/kg/día hasta la suspensión del F VIII: C; se asoció ácido epsilon-amino-caproico (Amicar) 500 mg/kg/día. Se logró hemostasis a las 48 horas, pero hubo que prolongar el tratamiento por 20 días, debido a que el niño se desprendía en el coágulo de la

herida de la lengua, ocasionando nuevo sangrado, aunque menos profuso. Al mes de iniciado este tipo de tratamiento los niveles de anticuerpo bajaron de 45 a 12.8 U. Bethesda/ml indicando la supresión de la producción del mismo. Algunas hemartrosis que presentó después se trataron en forma conservadora, es decir con prednisona, amicar e inmovilización y a los 10 meses, un control del título de anticuerpos, mostró que este había descendido a 0.9 Bethesda/ml. Simultáneamente una gran hematoma en la mano, con comprensión nerviosa, requirió terapia de reemplazo, la que se hizo con inmunosupresión en la forma ya descrita. La respuesta clínica fue normal.

En diciembre de 1980 presentó un sangrado gastrointestinal severo estando en otra ciudad del país, tratada con liofilizado sin inmunosupresión. Traído rápidamente a Bogotá, se encontró un nivel de anticuerpo de 0.5 U./ml, pero 2 meses más tarde se documentó una respuesta anamnésica de título alto de 10.4 U./ml.

En junio de 1981 hubo de tratarse nuevamente por otra laceración de la lengua con altas dosis de F VIII: C e inmunosupresión, obteniéndose una respuesta hemostática muy rápida y satisfactoria. Un mes más tarde no se pudo detectar la presencia de anticuerpos, ni por el método del TPT-k incubado, ni por la dosificación. A partir de este momento los padres le hicieron aplicar liofilizado con dosis ocasionales de ciclofosfamida y prednisona para control de hemartrosis sin supervisión médica. En octubre de 1981, un control de laboratorio mostró anticuerpo de F VIII: C de 10.4 U. Bethesda/ml. En noviembre un hematoma escrotal muy grande le produjo shock; entonces lo volvimos a tratar con las dosis altas de F VIII: C e inmunosupresión. En enero de 1982 los niveles del anticuerpo bajaron a 1.6 U. Bethesda/ml.

Durante este año de 1982 el niño volvió a ser manejado por los padres, bajo cubrimiento de ciclofosfamida oral o de azatioprina y prednisona, pero que no previnieron la formación de nuevos anticuerpos, que fueron de 10.4 U./ml en enero de 1983. En este momento tuvo hemorragia severa al perder los dientes de leche. Cada aplicación de crioprecipitado

se acompañó de una dosis única de ciclofosfamida I.V. de 8 mg/kg y prednisona, con respuestas adecuadas. En febrero los anticuerpos fueron de 2.2 U./ml y el TPT-k en diluciones confirmó su presencia.

De marzo a mayo la madre lo volvió a tratar para hemartrosis con ciclofosfamida oral asociada a los crioprecipitados, con un aumento pequeño del anticuerpo a 3.0 U./ml (Figura 3).

Caso 2: este niño nacido en 1974 presentó un hematoma frontal espontáneo a la edad de 11 días y se le diagnosticó la hemofilia a los 6 meses, llamando la atención que en la familia no había antecedentes hemofílicos. Estudios posteriores practicados a la madre mostraron que tiene un F VIII: C de 60%, un F VIII: Ag de 95% con una relación de 0.63, más bajo que el nivel mínimo normal de 0.84, confirmando de esta manera que es una portadora sana.

El médico inicial del niño le aplicó crioprecipitados durante 1 a 3 días con una frecuencia de 2 a 3 veces por mes, por hemartrosis. A la edad de 2 años recibió grandes cantidades de crioprecipitado para una herida del cuero cabelludo, durante un período prolongado y con una mala respuesta clínica y sin exámenes de laboratorio.

Con estos antecedentes de mala respuesta hemostática y a raíz de haber visto a su hermano menor, lo estudié en agosto de 1979, encontrando el TPT-k incubado diagnóstico de la presencia de anticuerpo con dosificación de 2.4 U. Bethesda/ml. Este niño no ha tenido hemorragias que lo hayan puesto en grave peligro, como a su hermano, y por lo tanto no ha sido necesario recurrir a las altas dosis de F VIII: C con inmunosupresión. Las hemartrosis repetidas han requerido la administración de crioprecipitado, con dosis profilácticas de ciclofosfamida oral y prednisona, por 4 a 5 días. En 1982 y 1983 se sustituyó la ciclofosfamida por la azatioprina (Imurán). El rastreo para anticuerpos en febrero y mayo de 1980 y octubre de 1981, fue negativo para anticuerpos y confirmado por el método de la dosificación del F VIII: C residual que fue de 100%.

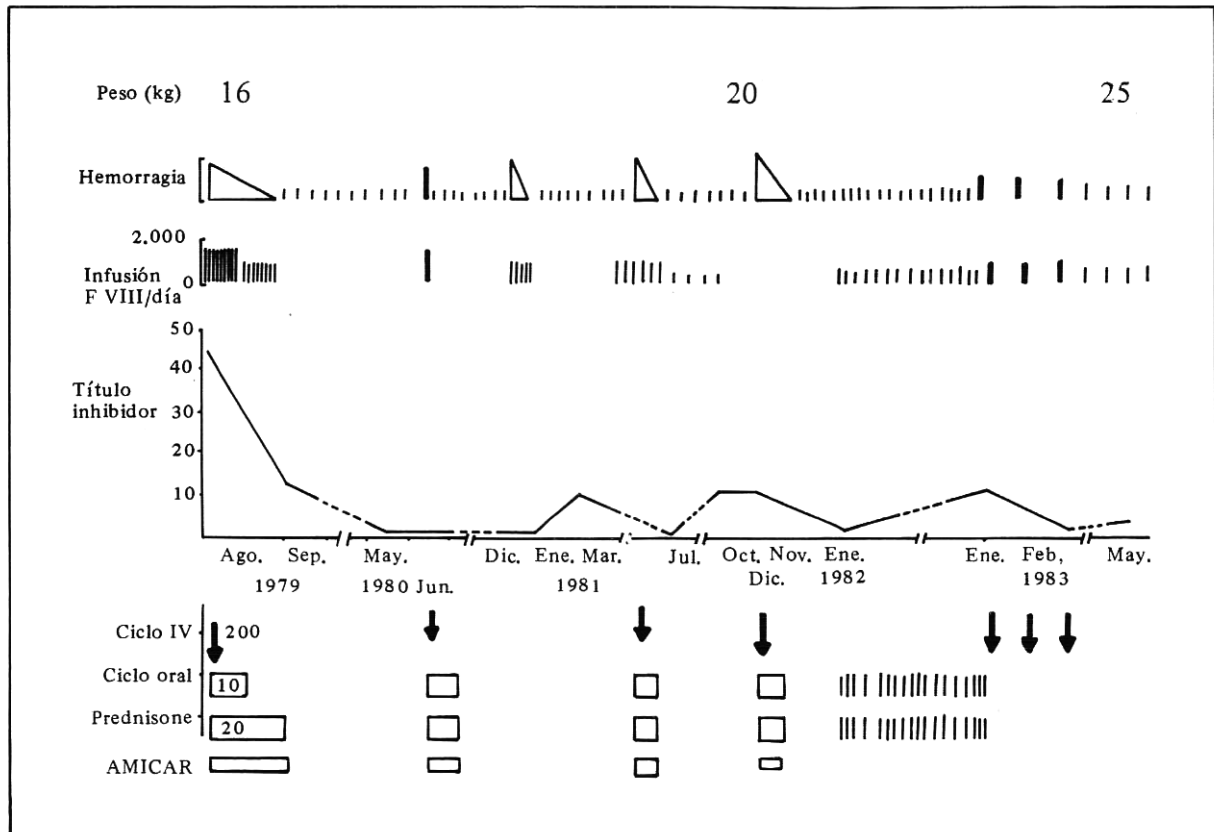


Figura 3. Correlación temporal del cuadro clínico, laboratorio y tratamiento del paciente 1.

Este paciente ha sido clasificado por mí como un paciente de baja respuesta inmunológica y se suspendió todo tratamiento inmunosupresivo en febrero de 1983. En mayo se volvieron a estudiar los anticuerpos, encontrando que en el TPT-k con la mezcla de partes iguales de plasma paciente y control, se pudo sospechar la presencia de anticuerpos por la diferencia de 7" con respecto a la diferencia del control normal de 4". El título de anticuerpos fue de 1 U. Bethesda por ml.

DISCUSION

La estrategia del tratamiento ha sido evaluada teniendo en cuenta dos puntos de vista: 1. La posibilidad de neutralizar los anticuerpos y obtener una hemostasis adecuada y 2. cómo modifica el tratamiento la respuesta de anamnesis inmunológica.

En general, se puede responder al primer punto en el sentido de que sí se puede lograr

una hemostasis adecuada en la gran mayoría de los episodios, exceptuando las situaciones similares a la presentada en el caso 1 cuando el título de anticuerpos fue de 45 U. Bethesda/ml. La dosis utilizada en este momento de 90 U./kg de peso de F VIII: C fue hemostáticamente efectiva, aunque hay que admitir que es imposible neutralizar el anticuerpo cuando está por encima de 4 U. Bethesda/ml, por la gran sobrecarga de líquidos que esto conlleva. Como explicación de la respuesta clínica, se puede considerar que este paciente tiene un anticuerpo complejo de baja potencia que puede actuar como un anticuerpo de los llamados de segundo orden, es decir que la molécula de anticuerpo (Ab) reacciona con 2 moléculas de F VIII: C, produciendo un complejo de anticuerpos F VIII: C y liberando a su vez una molécula de F VIII: C. En este tipo de reacción tan compleja, el producto del Ab-F VIII: C retiene o conserva una parte de

su actividad procoagulante. En los pacientes con esta clase de anticuerpos, es posible obtener niveles hemostáticos de F VIII: C, aún en presencia de títulos muy altos de anticuerpos (24).

El esquema de tratamiento inicial utilizado de F VIII: C en altas dosis con inmunosupresión prolongada, produjo una disminución del nivel del anticuerpo en 1 mes, de 45 a 12.8 U Bethesda/ml y en los siguientes 10 meses hasta 0.9 U. Bethesda. Este resultado es la expresión directa de la efectividad del tratamiento, demostrando una supresión temporal del anticuerpo. Para que la terapia inmunosupresora sea efectiva debe identificarse precozmente la producción de anticuerpos (22).

La mayoría de las drogas inmunosupresoras actúa ya sea inmediatamente, antes de la exposición al antígeno, o durante la fase de inducción inmunológica y son mucho menos efectivas una vez que la respuesta inmunológica haya entrado en la fase de producción de anticuerpos (25). Debemos asumir que el caso 1 fue puesto en tratamiento inmunosupresor en una etapa temprana de la respuesta inmune, con poca exposición antigénica al F VIII: C. Como se puede apreciar, el nivel del anticuerpo no volvió a subir a las cifras altas iniciales. Esto nos lleva al segundo punto de cómo la respuesta anamnésica se modifica con el tratamiento.

El caso 2 ilustra el otro tipo de respuesta inmunológica; a diferencia del caso 1. la repetición del estímulo antigénico produjo una respuesta anamnésica típicamente alta, cuando no había inmunosupresión o esta era inadecuada. La terapia inmunosupresora adecuada y prolongada, asociada con la terapia de reemplazo a altas dosis, produjo una respuesta inmunológica frustrada permitiendo una hemostasis efectiva cada vez.

En el caso 2 tratado durante 4 años con terapia inmunosupresora oral en dosis profilácticas y dejando sin ésta durante los últimos 6 meses, no se presentó una respuesta inmune de tipo anamnésico y se puede clasificar como un paciente de baja respuesta inmunológica. En este caso el anticuerpo solamente se desarrolló después de una dosis acumulada alta de F VIII: C y los estímulos antigénicos reitera-

dos se han asociado con niveles bajos persistentes de anticuerpo o con la desaparición total del anticuerpo.

En la clínica, la identificación de estos pacientes de baja respuesta inmunológica es muy importante pues se pueden beneficiar de terapia de reemplazo en altas dosis sin las consecuencias de la respuesta inmunológica anamnésica. Es probable que en este grupo de pacientes no se justifique ningún tipo de inmunosupresión, pero por otra parte, solo es posible identificar los dos grupos después de un largo período de estudio (9).

La separación de la respuesta inmunológica "alta" y "baja", depende de la aplicación de las pruebas especiales muy sensibles para la detección y titulación de los anticuerpos, además de la evaluación clínica de respuesta al tratamiento. Nosotros hemos utilizado el TPT-k incubado con 3 proporciones distintas de antígeno-anticuerpo (14) y lo hemos encontrado sensible y económico para los exámenes de tamizaje en los pacientes con sospecha de presencia de anticuerpos circulantes.

Esta prueba siempre nos ha dado negativa en los estudios hechos en enfermos sin sospecha de anticuerpos y en dos ocasiones, uno en cada uno, en estos niños, pudiéndose confirmar su fidelidad por haberse encontrado negativas las pruebas de titulación de los anticuerpos en esas dos oportunidades.

En la figura 4 se ilustra la prolongación observada de manera persistente en el tubo 3 de paciente y control incubados, demostrativo de la presencia de los anticuerpos. Este TPT-k incubado nos ha permitido sospechar la presencia de anticuerpos cuando éste se encuentra en cantidades tan bajas como 0.5 U. Bethesda/ml. Es de anotar que no hay relación matemática entre las pendientes o inclinaciones de las curvas y la titulación de los anticuerpos, lo que posiblemente se puede explicar por la cinética de estas reacciones y por la especificidad del anticuerpo por las fracciones antigénicas provenientes del plasma control.

Estos resultados concuerdan con los de Lossing (15) y Ewing (26), quienes han demostrado que una relación de plasma paciente/plasma normal de 4:1 incubado durante 2 horas con la cefalinakoolina, puede detectar la

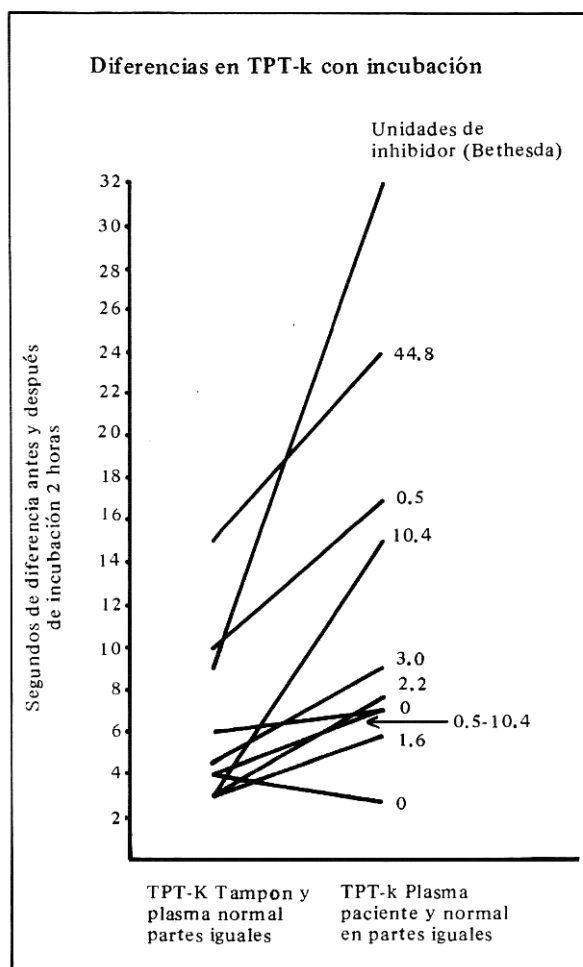


Figura 4. Prolongación del TPT-k luego de incubación (2 hs), demostrando la presencia de anticuerpos. No hay relación directa entre la intensidad de la prolongación y las unidades Bethesda.

presencia de cualquier cantidad de inhibidor; mientras que una relación de 1:1 detecta únicamente los anticuerpos de 0.5 para arriba, de unidades Bethesda. Esta es la razón por la que hemos continuado utilizando el método de Larrieu (14), ya que cuando el título del anticuerpo es bajo sólo se pueden obtener las condiciones adecuadas de exceso de anticuerpo en la mezcla del tubo 4; tampoco se pueden hacer mayores diluciones porque la cantidad residual de F VIII: C sería tan baja que no se podría dosificar (27).

Aunque el TPT-k incubado es efectivo para detectar la presencia de anticuerpos, es indis-

pensable titularlos con el fin de escoger la terapia más adecuada en cada caso particular y además- poder llevar un control objetivo de la misma. Por ejemplo, se puede ver cómo en el caso 2, de baja respuesta inmunológica, el tratamiento con dosis mayores de las habituales de AHG fue efectivo en todos los episodios hemorrágicos. En los pacientes de respuesta alta (caso 1), cuando el anticuerpo es bajo, la terapia inmunosupresora en asocio con la de reemplazo en dosis suficientes para neutralizar el anticuerpo y elevar los niveles del F VIII: C con efecto hemostático, ha sido efectiva y produce una frenación en la producción del anticuerpo.

La inmunosupresión es necesaria porque el paciente que ha hecho una respuesta anamnésica "alta", debe clasificarse siempre como uno de respuesta inmunológica alta a pesar de que en el momento del tratamiento el título de anticuerpos se encuentre bajo, como ocurrió en el caso 1 en diciembre de 1981 (22).

Cuando la titulación del anticuerpo es mayor de 4 U. Bethesda la respuesta hemostática es pobre o nula, debido a la imposibilidad de transfundir las cantidades necesarias de AHG. El caso excepcional de los anticuerpos complejos que retienen alguna actividad procoagulante dentro del complejo antígeno-anticuerpo, se ha discutido ya. En las situaciones anteriores hay sin embargo, dos alternativas terapéuticas: la plasmáferesis o el uso de FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity).

La plasmáferesis rápida ha sido efectiva para disminuir los títulos altos del anticuerpo. El costo de uno solo de estos tratamientos junto con el uso masivo de AHG, hace 11 años, fue de 59.000 dólares, de los cuales 38.000 fueron para la AHG (28, 29).

Una modalidad nueva y todavía experimental para el tratamiento de estos pacientes con inhibidores, es el uso de los complejos pro-trombínicos concentrados (PCC). Se han mostrado efectivos en el control de la hemorragia (30, 31) pero algunos han presentado complicaciones tromboembólicas (32). Posteriormente se ha logrado purificar más estos productos PCC, disminuyendo la cantidad de factores activados, pero desafortunadamente se ha observado que se pierde la capacidad de

producir una respuesta hemostática consistente (33).

Dos productos experimentales, el Autoplex y el FEIBA Immuno, que actúan brincándose el inhibidor, han sido introducidos últimamente y producen una respuesta hemostática excelente (34, 35). Parece que la respuesta de los pacientes con anticuerpos tratados con FEIBA es similar a la encontrada en los pacientes sin anticuerpos tratados con concentrados de F VIII: C (36). Se requieren varias dosis, pero generalmente una hemartrosis se puede controlar en las primeras 36 horas. Se recomienda administrar 50 U./kg para las hemartrosis: 50 a 70 U./kg para hemorragias en músculos o tejidos blandos y 100 U./kg para procedimientos quirúrgicos (36). No se dispone de pruebas específicas de laboratorio para la monitoria de estos productos. Es posible que el FEIBA actúe aumentando la actividad del activador plaquetario del F X (37) o formando un complejo de F VIII: CAg — F IX, y Fosfolípido, que a su vez es menos afectado por el inhibidor del F VIII: C (38). Un aumento en el título de anticuerpos de por lo menos dos veces el valor previo al tratamiento, se observa en el 36% de los pacientes, y en el 21 % se produce una respuesta anamnésica con el primer tratamiento (39), hallazgo que no debe sorprendernos, ya que se sabe que el FEIBA contiene pequeñas cantidades de F VIII: CAg.

La sobrevida del paciente hemofílico con anticuerpos del F VIII: C es muy corta y el tratamiento exige muy buen criterio y cuidado. Esperamos que esta experiencia personal de casi 5 años, y la racionalización del tratamiento apoyada en estos exámenes especiales de laboratorio, ayude a establecer pautas valiosas en el manejo de estos enfermos en Colombia.

SUMMARY

Two hemophiliac boys with circulating antibodies to factor VIII have been followed over a five year period. Routine screening tests based on the incubated KPTT were evaluated and found to detect as low as 0.5 Bethesda units/ml when compared with specific antibody assays. These screening tests are

of use in the detection of antibodies but serial antibody titres are required for the rational selection of a treatment regime and an objective control of these patients.

Case 2 was treated with high dose antihe-mophilic globulin (AHG) in association with short term oral immunosuppression. He has not shown an anamnestic response and can now be classified as a low immunological responder who will benefit from high dose AHG. This group of patients probably does not require any immunosuppression, but unfortunately can only be identified when followed over a long period of time.

Case 1 presented with high antibody levels and thus was classified as a high immunological responder. He was treated with high dose AHG and prolonged immunosuppression and showed a temporary cessation in antibody production and adequate hemostasis.

Therapeutic alternatives of plasmapheresis and high dose AHG or of the recently introduced FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) are discussed.

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer a la bacterióloga María Cristina de Castellanos por su valiosa colaboración técnica y su constante interés por las nuevas pruebas de coagulación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BIGGS R. Jaundice and antibodies directed against factors VIII and IX in patients treated for haemophilia or Christmas disease. *Br J Haematol* 1974; 26: 313-329.
- 2.- SHAPRISO SS. Antibodies to blood coagulation factors. *Haematol* 1979; 8 (1): 207-214.
- 3.- BECK P, GIDDINGS JC, BLOOM AL. Inhibitor of factor VIII in mild haemophilia. *Br J Haematol* 1969; 17: 283-288.
- 4.- CROWELL AB. A factor VIII inhibitor in a mild hemophiliac. *Am J Med Sci* 1970; 260: 261-263.
- 5.- HULTIN MB, LONDON FS, SHAPIRO SS, YOUNT WJ. Heterogeneity of factor VIII antibodies: further immunochemical and biologic studies. *Blood* 1977; 49 (5): 807-817.
- 6.- ALLAIN JP, GAILLANDRE A, LEE H. Immunochemical characterization of antibodies to factor VIII in hemophilic and nonhemophilic patients. *J Lab Clin Med* 1981; 97 (6): 791-800.
- 7.- YANG HC, KUZUR M. Procoagulant specificity of factor VIII inhibitor. *Br J Haematol* 1977; 37: 429-433.
- 8.- SHAPIRO SS. Characterization of factor VIII antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 240: 350-360.
- 9.- ALLAIN JP, FROMMEL D. Antibodies to factor VIII. V. Patterns of immune response to factor VIII in hemophilia A. *Blood* 1976; 47 (6): 973-982.
- 10.- ZIMMERMAN TS, DE LA POINTE L, EDGINGTON TS. Interaction of factor VIII antigen in hemophilic

- plasmas with human antibodies to factor VIII. *J Clin Invest* 1977; 59: 984-989.
- 11.- HOLMBERG L, BERGE L, NILSSON IM. Factor VIII: C and factor VIII: CAg response in patients with haemophilia A and von Willebrand's disease after administration of different factor VIII concentrates or plasma. *Br J Haematol* 1981; 47: 587-596.
 - 12.- PROCTOR R, RAPPORT SI. The partial thromboplastin time with kaolin. *Am J Clin Pathol* 1961; 36: 212-219.
 - 13.- HARDISTY RM, MacPHERSON JC. A one stage factor VIII assay and its use on venous blood. *Thromb Diath Haemorrh* 1962; 7: 215.
 - 14.- CAEN J, LARRIEU MJ, SAMAMA M. *L'Hémostase*. 2a. ed. Paris: Editorial Expansion Scientifique; 1975: 197-200.
 - 15.- LOSSING TS, KASPER CK, FEINSTEIN DI. Detection of factor VIII inhibitors with the partial thromboplastin time. *Blood* 1977; 49 (5): 793-797.
 - 16.- BIGGS R, BIDWELL E. A method for the study of antihemophilic globulin inhibitors with reference to six cases. *Br J Haematol* 1959; 5: 379.
 - 17.- KASPER CK, ALEDORT L, ARONSON D, et al. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 23: 869.
 - 18.- GREEN D. Suppression of an antibody to factor VIII by a combination of factor VIII and cyclophosphamide. *Blood* 1971; 37: 381-387.
 - 19.- NILSSON IM, HEDNER U, HOLMBERG L. Suppression of factor VIII antibody by combined factor VIII and cyclophosphamide. *Acta Med Scand* 1974; 195: 65-72.
 - 20.- NILSSON IM, HEDNER U. Immunosuppressive treatment in haemophiliacs with inhibitors to factor VIII and factor IX. *Scand J Haematol* 1976; 16: 369-382.
 - 21.- HRUBY MA, SCHULMAN I. Failure of combined factor VIII and cyclophosphamide to suppress antibody to factor VIII in hemophilia. *Blood* 1973; 42 (6): 919-923.
 - 22.- HULTIN MB, SHAPIRO SS, BOWMAN HS, et al. Immunosuppressive therapy of factor VIII inhibitors. *Blood* 1976; 48 (1): 95-108.
 - 23.- BLATT PM, WHITE GC II, McMILLAN CW, et al. Treatment of antifactor VIII antibodies. *Thromb Haemost* 1977; 38: 514-523.
 - 24.- RIZA CR, BIGGS R. The treatment of patients who have factor VIII antibodies. *Br J Haematol* 1973; 24: 65-82.
 - 25.- WEBB DR, WINKELSTEIN A. Immunosuppression and immunopotential. En: FUDENBERG HH, STITES DP, CALDWELL JL, et al. eds *Basic and clinical immunology*. 2a. ed. Lange Medical Publications 1978; 310-311.
 - 26.- EWING NP, KASPER CK. In vitro detection of mild inhibitors to factor VIII in hemophilia. *A J C P* 1982; 77 (6): 749-752.
 - 27.- POOL JG, MILLER RG. Assay of the immune inhibitors in classic haemophilia: application of virus antibody reaction kinetics. *Br J Haematol* 1972; 22: 517-528.
 - 28.- EDSON JR, McARTHUR JR, BRANDA EF, et al. Successful management of a subdural hematoma in a hemophiliac with an anti-factor VIII antibody. *Blood* 1973; 41 (1): 113-122.
 - 29.- PINTADO T, TASWELL HF, BOWIE EJW. Treatment of life threatening hemorrhage due to acquired factor VIII inhibitor. *Blood* 1975; 46 (4): 535-541.
 - 30.- BLATT PM, MENARCHE D, ROBERTO HR. A survey of the effectiveness of prothrombin complex concentrates in controlling haemorrhage in patients with haemophilia and antifactor VIII antibodies. *Thromb Haemostas* 1980; 44: 39-42.
 - 31.- LUSHER JM, SHAPIRO SS, PALASKAK JE, et al. Efficacy of prothrombin complex concentrates in haemophiliacs with antibodies to factor VIII. *NEJM* 1980; 303 (8): 421-425.
 - 32.- WHITE GC, ROBERTS HR, KINGDON HS, et al. Prothrombin complex concentrates: potentially thrombogenic material and clues to the mechanism of action in vivo. *Blood* 1977; 49: 159-170.
 - 33.- PENNER J, ABILGAARD CF. Ineffectiveness of certain commercial prothrombin complex concentrates in the treatment of patients with inhibitors of factors VIII and IX. *NEJM* 1979; 300 (10): 565.
 - 34.- SJAMSOEDIN LJM, HEIJNEN L, MAUSER-BUNSCHOTEN EP, et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrates (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. *NEJM* 1981; 305 (13): 717-721.
 - 35.- HANNA WT, MADIGAN RR, MILES MA, et al. Activated factor IX complex in treatment of surgical cases of hemophilia A with inhibitors. *Thromb Haemost* (Stuttgart) 1981; 46 (3): 638-641.
 - 36.- HILGARTNER MW, KNATTERUD GL, and the FEIBA STUDY GROUP. The use Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA Immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitors. *Blood* 1983; 61 (1): 36-40.
 - 37.- VERMYLEN J, SCHETZ J, SERMERARO N. Evidence that "Activated" prothrombin concentrates enhance platelet coagulant activity. *Br J Haematol* 1978; 38: 235-242.
 - 38.- BARROWCLIFFE TW, KEMBALL-COOK G, GRAY E. Factor VIII inhibitor by-passing activity: a suggested mechanism of action. *Thromb Res* 1981; 21: 181-186.
 - 39.- KASPER CK, and the HEMOPHILIA STUDY GROUP. Effect of prothrombin complex concentrates on factor VIII inhibitor levels. *Blood* 1979; 56 (6): 1.358-1.363.