

8. Svescum, M.; B. Ferrer: Accidentes pediátricos en el hogar. Act Ped Esp 317: 357, 1969.
9. Sinette, C. H.: Los accidentes de la niñez en el suroeste de Nigeria. Bol OPS 69: 8, 1970.
10. Ruiz, S. y col.: Frecuencia de las quemaduras en los niños. Rev Cub Ped 46: 543, 1974.
11. Román, G.: La epidemiología de los accidentes e intoxicaciones en Tenerife. Ac Ped Esp 393: 332, 1975.
13. OMS. Factores Genéticos y malformaciones congénitas. Serv. Inf. Téc. 438: 11-17, 1970.

Recibido: 12 de noviembre de 1981.

Aprobado: 22 de diciembre de 1981.

Dr. Armando García Vilaplana
Dirección Sectorial de Salud.
Cienfuegos.

Uso de la plasmaféresis en un caso de hemofilia A con inhibidores del factor VIII e inmunocomplejos circulantes

Por:

Dr. PAULINI BASANTA OTERO*, Dr. JORGE TRAVIESO MASCORT**,
Lic. REINALDO VILLAESCUSA BLANCO*** y Téc. LISSETTE ORBEAL ALDAMA****

Basanta Otero, P. y otros. *Uso de la plasmaféresis en un caso de hemofilia A con inhibidores del factor VIII e inmunocomplejos circulantes.* Rev Cub Ped 54: 4, 1982.

Se informa la ventaja del uso de la plasmaféresis y otras medidas terapéuticas en un paciente hemofílico A con inhibidores en relación con el sangramiento, el nivel de inhibidores y los inmunocomplejos circulantes. Se sugiere la posibilidad de que el inhibidor del factor VIII forme parte del inmunocomplejo.

* Médico especialista en inmunología.

** Médico especialista en hematología.

*** Licenciado en bioquímica.

**** Técnico medio en Banco de Sangre.

INTRODUCCION

La frecuencia de inhibición del factor VIII en pacientes con hemofilia clásica ha sido informada entre el 5 al 10%.¹⁻³

En la mayoría de los casos el inhibidor del factor VIII es un anticuerpo del tipo IgG4.^{4,5}

La cinética de la interacción entre la molécula del factor VIII y el inhibidor es variable y compleja. Entre otros factores, es dependiente del tiempo, la temperatura y el pH.⁶

Existen dos patrones diferentes de reacción: una donde el complejo antígeno-anticuerpo es estable y otra, donde éste, una vez formado se disocia fácilmente.⁷

Debido a las características del inhibidor del factor VIII, los intentos terapéuticos para interrumpir su síntesis son a menudo no satisfactorios y difíciles de evaluar.⁸

Es por esto que presentamos la evaluación favorable en uno de nuestros pacientes, con el uso de la plasmaféresis y otras medidas terapéuticas.

Historia Clínica

Paciente M. A. A., de 10 años de edad, de sexo masculino, de la raza blanca, que ingresó en el Hospital Pediátrico de Holguín por sangramiento gingival al fracturarse un molar séptico. Se transfundió plasma fresco y se realizó la extracción del molar.

Con posterioridad, pese al tratamiento sustitutivo con crioprecipitado, sangre fresca y medidas hemostáticas locales con trombina, se mantuvo el sangramiento gingival y apareció sangramiento por la disección venosa.

Se decidió su traslado al Instituto de Hematología e Inmunología, donde se realizó estudio urgente para pesquisaje de anticopagulantes circulantes, cuyo resultado fue compatible con la presencia de inhibidores del factor VIII. La cuantificación del factor fue de 15 U BB/ml.

Como medida terapéutica de urgencia se decidió realizar exaguíneo transfusión (con recambio de 2 400 ml). Para alcanzar una concentración de un 100% de factor VIII fue necesario la administración de crioprecipitado (200 U) cada 6 horas, completándose el tratamiento con esteroides (prednisona 40 mg/m²/día), inmunosupresores (ciclososfamida 100 mg/m²/día), antifibrinolíticos (Acido epsilon aminocaproico 100 mg/m²/día) y sutura de la mucosa gingival.

En las primeras 24 horas de realizada la exaguinotransfusión se logró controlar el sangramiento gingival, no así por la disección venosa, lo que motivó que se recurriera a la plasmaféresis, previamente a la cual se tomó muestras de suero para estudios posteriores. Se realizaron dos plasmaféresis manuales en las siguientes 48 horas. Se hizo un recambio de 1 200 ml de plasma en cada ocasión, sustituyéndose dicho volumen con dextro ringer y crioprecipitado. Después de tomada esta medida desapareció el sangramiento. La cuantificación del inhibidor fue de 1 U BB/ml.

El tratamiento inmunosupresor se mantuvo durante 15 días. El estudio evolutivo de las pruebas realizadas para evaluar el estado hemostático e inmunológico se presentan en el cuadro.

CUADRO

Pruebas realizadas	Valores normales	Antes de la plasmaféresis	Después de la plasmaféresis
F VIII %	6-200	< 1	< 1
Inhibidor F VIII (U BB/ml)	0	15	1
T. kaolín (seg)	30 - 60	150	130
T. protombina (seg)	C: 13 ± 3	15	16
C. Plaquetas (mm ³)	150 000 - 350 000	110 000	83 000
Proteínas totales (g/100 ml)	6 - 8	6	5
Albúmina	3,5 - 5,5	4,3	2,2
α 1	5 - 8	nr.	6
α 2	8 - 13	nr.	11
β	11 - 17	nr.	12
γ	15 - 25	nr.	14
Título de isoaglutininas α	2 - 32	16	0
β	2 - 32	16	0
Título de heteroaglutininas de carnero	1 - 2	2	0
de conejo	8 - 32	16	4
Calcio (mg/%)	9 - 11	nr.	4
Potasio mEq/l)	3,5 - 4,5	nr.	3,8
Inmunocomplejos			
inhibición de roseta EAC (%)	0 - 25	23,2	18
precipitación con polietilenglicol (PEG-6000)	0,004 - 0,022	0,110	0,012
actividad anti-complementaria (U residuales CH ₅₀)	1,05 - 1,65	1,25	1,20
Título de inmunoconglutininas	≤ 64	128	64
Complemento total (CH ₅₀)	24 - 32	28,2	nr.
C 4 (mg/ml)	4 - 32	16	nr.
C 3d (mg/ml)	9,0 - 13,1	25,2	12

nr. no realizado

Una de las complicaciones más graves que se puede presentar en un paciente hemofílico es la presencia de inhibidores. Sin una terapéutica inmediata y agresiva, el pronóstico de estos pacientes es *sombrio*.

En el caso que nos ocupa comentamos la utilidad de la exaguiotransfusión y la plasmaféresis, conjuntamente con otras medidas clásicamente utilizadas en el tratamiento de esta complicación.

Después de la plasmaféresis el nivel de inhibidores del factor VIII cayó bruscamente, de 15 U BB/ml a 1 U BB/ml, de la misma forma se comportaron los inmunocomplejos circulantes.

Las cifras de precipitación con PEG-6000, descendieron de 0,110 a 0,012, así como el título de inmunoconglutinas, de 128 a 64.

Algunos autores preconizan el concentrado de factor VIII en los pacientes hemofílicos con inhibidores clasificados como bajos respondedores, que son aquellos que presentan un título de inhibidores menor de 5 U BB/ml y buena respuesta al tratamiento con factor VIII; y el complejo protrombínico para aquellos denominados como altos respondedores, por tener un título de inhibidores mayor de 5 U BB/ml, no responder al tratamiento con factor VIII y por el contrario aumentar la concentración del inhibidor, obteniendo con esta conducta buenos resultados.⁹ Sin embargo, otros autores comunican resultados similares mediante la plasmaféresis en pacientes hemofílicos, catalogados como altos respondedores.^{9,10}

De acuerdo con los trabajos de otros autores y los resultados obtenidos en nuestro paciente, creemos que las medidas tomadas y en especial la plasmaféresis, son de igual utilidad que la utilización de concentrados comerciales.^{11,12} Por otra parte, el uso de la plasmaféresis tiene la ventaja de extraer los inmunocomplejos circulantes.

De los resultados obtenidos antes de la plasmaféresis se puede concluir la presencia en dicho paciente de un elemento activador del complemento por la vía alterna, ya que se obtuvieron valores normales de complementos hemolíticos total y del C₁ con niveles elevados de productos de degradación del C₃ y de inmunoconglutinas.

Después de la plasmaféresis hubo una disminución de los valores del inhibidor del factor VIII, así como de los inmunocomplejos circulantes. Todo esto pudiera indicar la posibilidad de que el mencionado inhibidor forma parte del inmunocomplejo, tanto más cuando se ha planteado que en la gran mayoría de las ocasiones el mismo es un anticuerpo perteneciente a la subclase IgG4,⁵ la cual posee una pobre capacidad activadora del sistema del complemento por su vía clásica.¹³ Esto se corrobora parcialmente por el hecho de que los mismos complejos circulantes se demostraron mediante la técnica de precipitación con PEG-6000¹⁴ y no por el método de actividad anticomplementaria, el cual demuestra complejos activadores del complemento por su vía clásica.¹⁵

Consideramos que es necesario profundizar en el estudio de los pacientes hemofílicos con inhibidores del factor VIII, su posible relación con la presencia de inmunocomplejos circulantes, así como la caracterización inmunológica de estos últimos y las posibles implicaciones clínicas de los mismos.

Agradecimiento

Al doctor Porfirio Hernández por la revisión de este artículo y sus consejos precisos. A las enfermeras que colaboraron en la exagutinotransfusión y la plasmaféresis.

SUMMARY

Basanta Otero, P. et al. *Plasmapheresis use in one case of hemophilia A with factor VIII inhibitors and circulating immunocomplexes*. Rev Cub Ped 54: 4, 1982.

Advantage of plasmapheresis use and other therapeutical measures in one patient with hemophilia A with inhibitor related to bleeding, inhibitor level and circulating immunocomplexes is reported. Possibility of factor VIII inhibitor being part of the immunocomplex is suggested.

RÉSUMÉ

Basanta Otero, P. et al. *Emploi de la plasmaphérese dans un cas d'hémophilie A avec des inhibiteurs du facteur VIII et des immunocomplexes circulants*. Rev Cub Ped 54: 4, 1982.

Il est rapporté l'avantage de l'emploi de la plasmaphérese et d'autres mesures thérapeutiques chez un patient atteint d'hémophilie A avec des inhibiteurs, en ce qui concerne le saignement, le niveau d'inhibiteurs et les immunocomplexes circulants. Les auteurs suggèrent la possibilité de ce que l'inhibiteur du facteur VIII fasse partie du complexe immun.

РЕЗЮМЕ

Басанта Отеро, П. и др. Применение плазмафереза в случае гемофилии А с тормозящими фактора VIII и циркулирующими иммунокомплексами. Rev Cub Ped 54: 4, 1982.

В настоящей работе информируется преимущество применения плазмафереза и прочих терапевтических средств для пациента, страдающего гемофилией А, с тормозящими в отношении кровотечения, уровень тормозящих и циркулирующих иммунокомплексов. Предполагается возможность того, что тормоз фактора VIII является составной частью иммунокомплекса.

BIBLIOGRAFIA

1. Biggs, R.: Jaundice and antibodies directed against factor VIII and IX in patients treated for haemophilia on Christmas disease in United Kingdom. Br J Haematol 26: 313, 1979.
2. Brinkhons, K. M.; M. R. Roberts; A. E. Wais: Prevalence of inhibitors in hemophilia A and B. Tromb Diath Haemorrh 51: 315, 1972.

3. *Kaspen, C. K.*: Incidence and course of inhibitors among patients with classic haemophilia. *Tromb Diath Haemorrh* 30: 263, 1973.
4. *Feinstein, D.*; *S. L. Rappaport*; *M. N. Y. Chong*: Immunologic characterization of 12 factor VIII inhibitors. *Blood* 34: 885, 1969
5. *Shapiro, S. A.*: The immunologic character of acquired inhibitors of antihemophilic globulin (factor VIII) and the kinetics of their interaction with factor VIII. *J Clin Invest* 46: 147, 1967.
6. *Shapiro, S. S.*: Characterization of factor VIII antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 24: 350, 1975.
7. *Allain, J. P.*; *D. Frommel*: Antibodies to factor VIII: Specificity and kinetics of iso and hetero antibodies in hemophilia A. *Blood* 44: 313, 1974.
8. *Almagro, D.*; *M. Lagarde*: Anticoagulantes Circulantes. Simposio sobre diatesis hemorrágica 6ta. parte. Actualidades en Hematología e Inmunología. Serie Información Ciencias Médicas No. 3. 1978.
9. Tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor VIII. Resúmenes XIV Congress of the World Federation of Hemophilia. San José, Costa Rica. Folio 3.7, 1981.
10. *Cabrcroft, R.*; *G. Tamaganini*; *R. M. Dorhmandy*: Serial plasmapheresis in hemophilia antibodies to factor VIII. *J Clin Pathol* 30: 763, 1977.
11. *Pintado, J.*; *H. Jaswell*; *F. Walter*; *E. J. Bowic*: Treatment of life threatening haemorrhage due to acquired factor VIII inhibitor. *Blood* 46: 535, 1975.
12. Protocolo de tratamiento del paciente hemofílico con inhibidores. Instituto de Hematología e Inmunología. 1980.
13. *Spiegelberg, H. L.*: Biological activities of immunoglobulins of different classes and subclasses. *Advan Immunol* 19: 259, 1974.
14. *Zubler, R. H.*; *L. H. Peniu*; *W. D. Creighton*; *P. H. Lambert*: Use of polyethylene glycol (PEG) to concentrate immune complexes from serum or plasma samples. *Ann Rheum Dis* 36: 235, 1977.
15. *Johnson, A. H.*; *Mowbray, J. E.*; *Porter K. A.*: Detection of circulating immune complexes in pathological human sera. *Lancet* *: 762, 1975.

Recibido: 9 de diciembre de 1981.

Aprobado: 24 de diciembre de 1981.

Dr. *Paulino Basanta Otero*
 Instituto de Hematología e Inmunología
 Ciudad de La Habana.