

HEMOFILIA ADQUIRIDA

Serviço de Sangue e Medicina Transfusional

Sílvia Carvalheiro Silva, IFE IHT

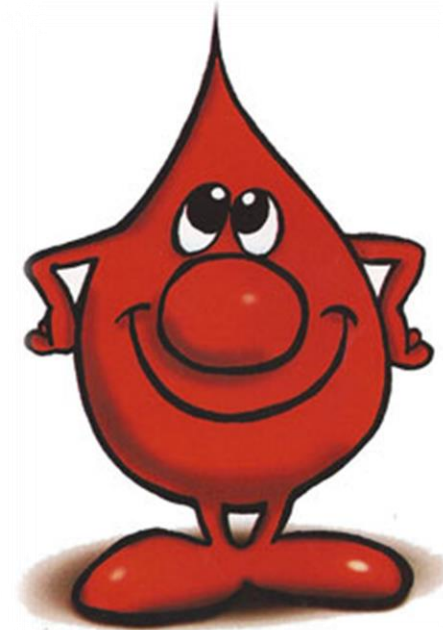
Orientador de Formação: Dr.ª Sofia Gouveia

Diretora de Serviço: Dr.ª Diana Sousa Mendes

Janeiro/2019

Hemofilia Adquirida (HA)

- Patologia de etiologia **auto-imune**
- **Pouco frequente e pouco conhecida**
- **Nível de suspeição elevado**
- **Hemorragia Grave**
- Idosos
- Comorbilidade | Medicamentos
- **Rapidez de diagnóstico melhora o prognóstico**

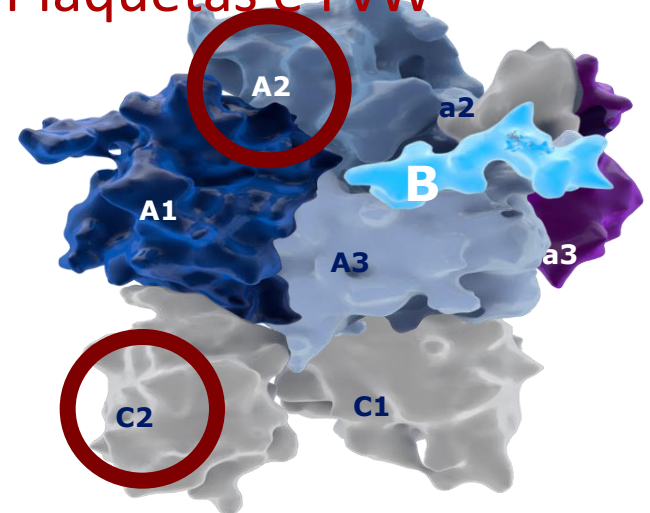


O que é a Hemofilia Adquirida (HA)?

- **Coagulopatia adquirida** de etiologia auto-imune
“Hemofilia Adquirida <-> Desregulação Imune”

- Auto-anticorpos anti-FVIII
- Contra epítomos específicos do FVIII
- Interferência com interação FVIII/FXa, Plaquetas e FvW

Acelera a **neutralização/**
eliminação do FVIII em circulação



O que é a Hemofilia Adquirida (HA)?

Associada a diferentes quadros clínicos

Doenças
Auto-Imunes
LES

Neoplasias

Gravidez e
Pós-parto

Medicamentos

Idiopático

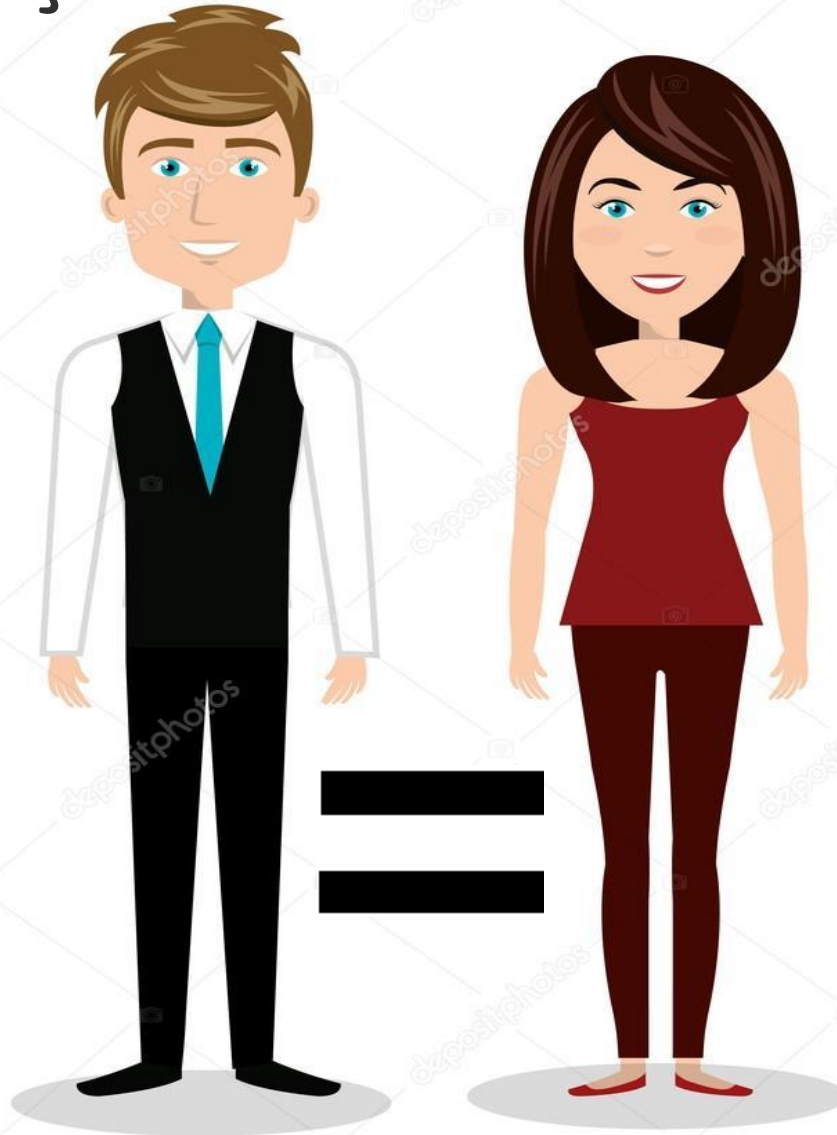
Em **50%** dos casos **não se deteta doença subjacente causal**, o que é **frequente em idosos**

Apresentação

Adulto

Hemorragia

Sem AP ou AF
de hemorragia



aPTT
muito
prolongado

Gravidez

Causa
subjacente

Epidemiologia

- Incidência entre 1 a 5 casos/milhão de habitantes/ ano
 - **Subestimada**

- Distribuição bifásica em relação à idade

- 20 - 40 anos



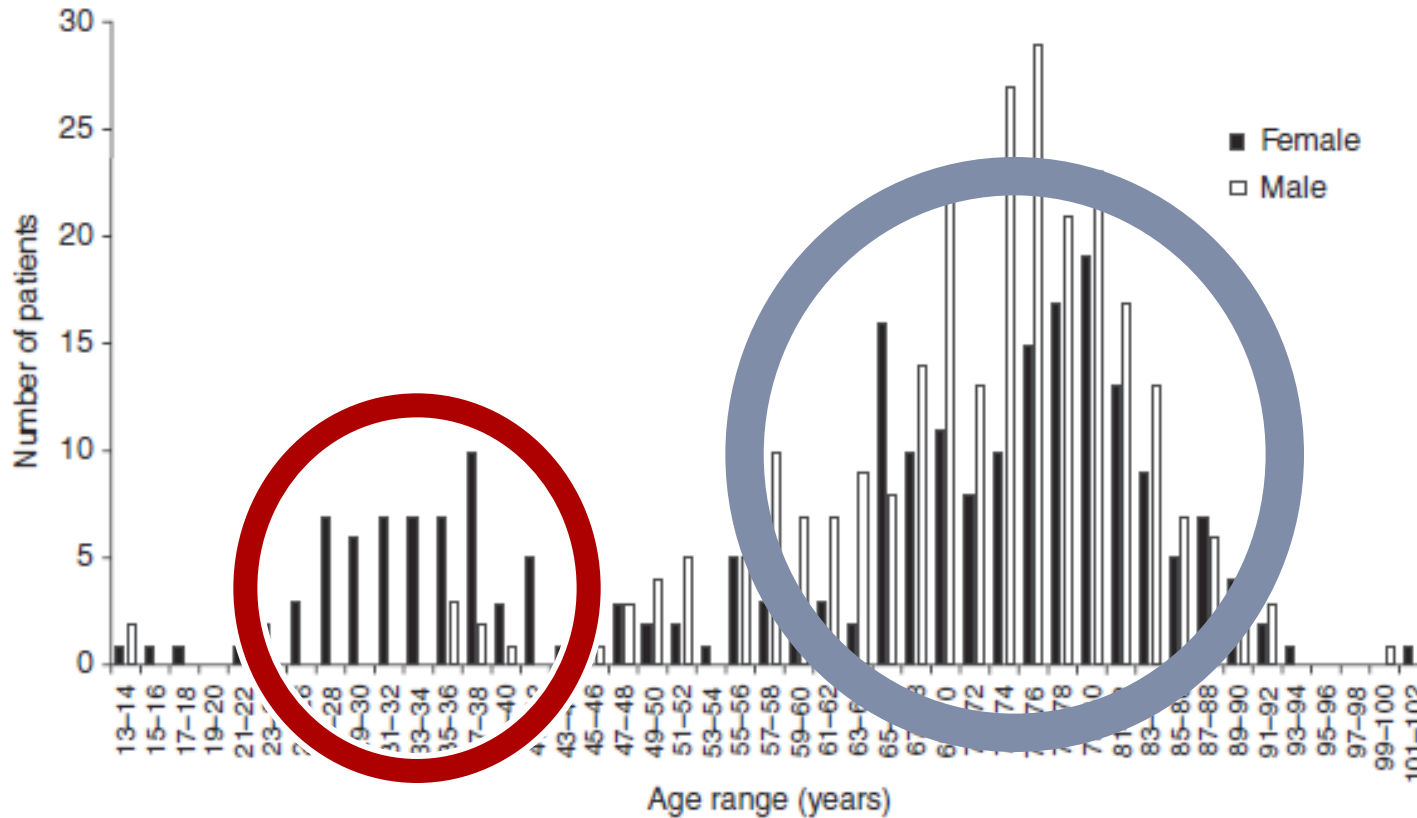
- Após os 65 anos

- Associa-se a morbidade e mortalidade **elevada** (7,9 – 22%)

ORIGINAL ARTICLE

Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2)

P. KNOEBL,* P. MARCO,† F. BAUDO,‡ P. COLLINS,§ A. HUTH-KÜHNE,¶ L. NEMES,**
 F. PELLEGRINI,†† L. TENGBORN,‡‡ and H. LÉVESQUE,§§ ON BEHALF OF THE EACH2 REGISTRY
 CONTRIBUTORS¹





80%

75^a

Clínica

We recommend that the diagnosis of AHA be considered whenever an acute or recent onset of bleeding symptoms is accompanied by an unexplained prolonged aPTT.

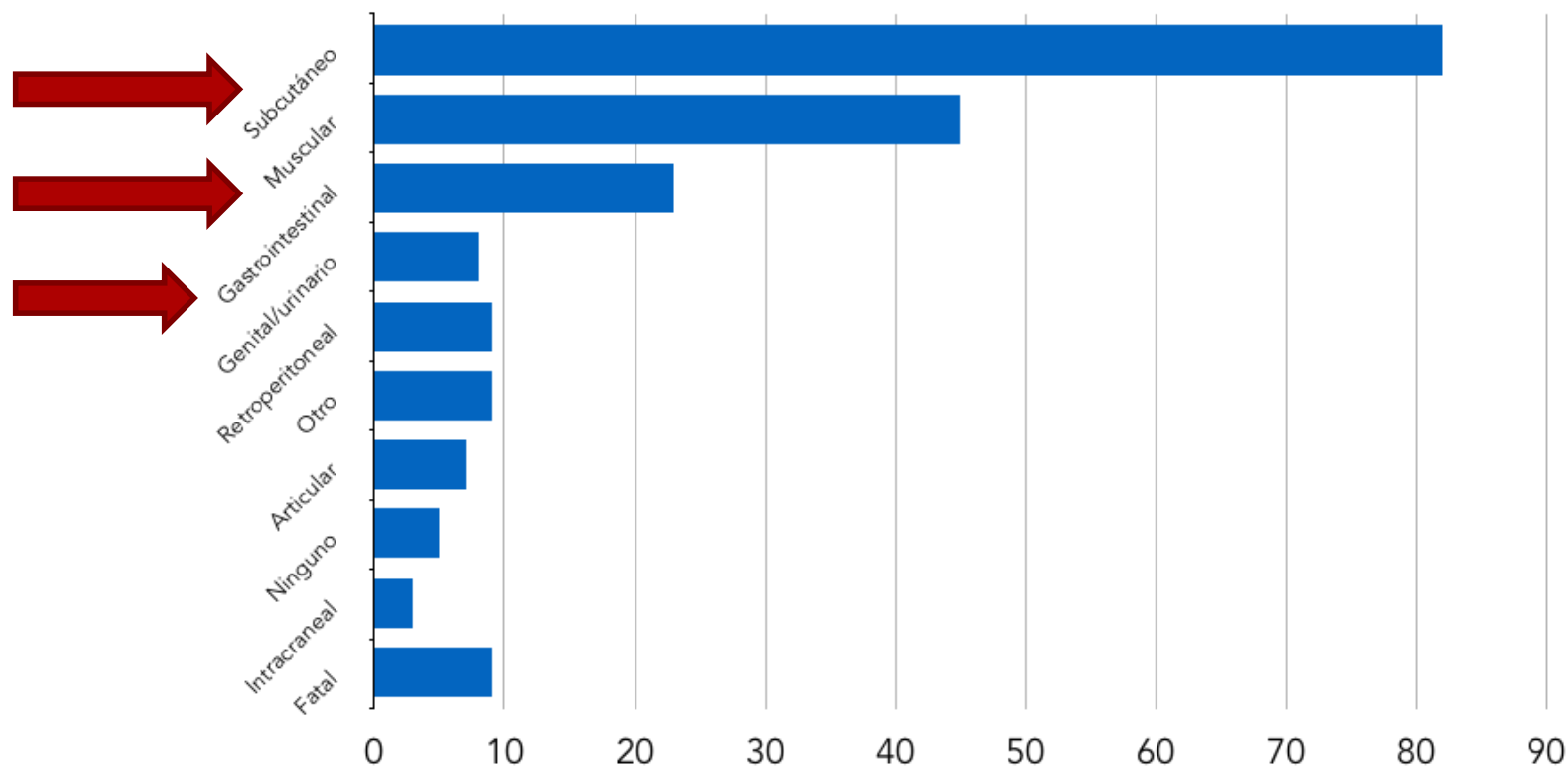
Sintomas hemorrágicos **graves** (>67% casos)

Fundamental diagnóstico e tratamento **urgente/emergente**

- Instalação **súbita**, em doentes sem AP ou AF de hemorragia
 - 75% dos casos espontâneos
 - 25% ocorrem após traumatismos
- Sem correlação entre **hemorragia** e **níveis de FVIII** ou **título de inibidores**
 - Variabilidade de fenótipo hemorrágico

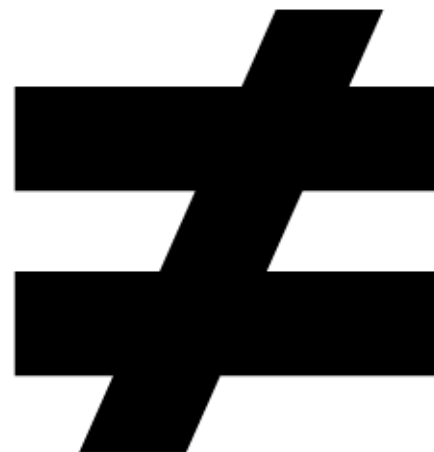
Clínica

A hemorragia é mais frequente na pele, mucosas, músculos e tecidos moles.





Clínica – Hemartrose Raro



Hemofilia A ou B

Défice congénito de FVIII ou FIX,
respetivamente

Diagnóstico

APTT muito prolongado isolado

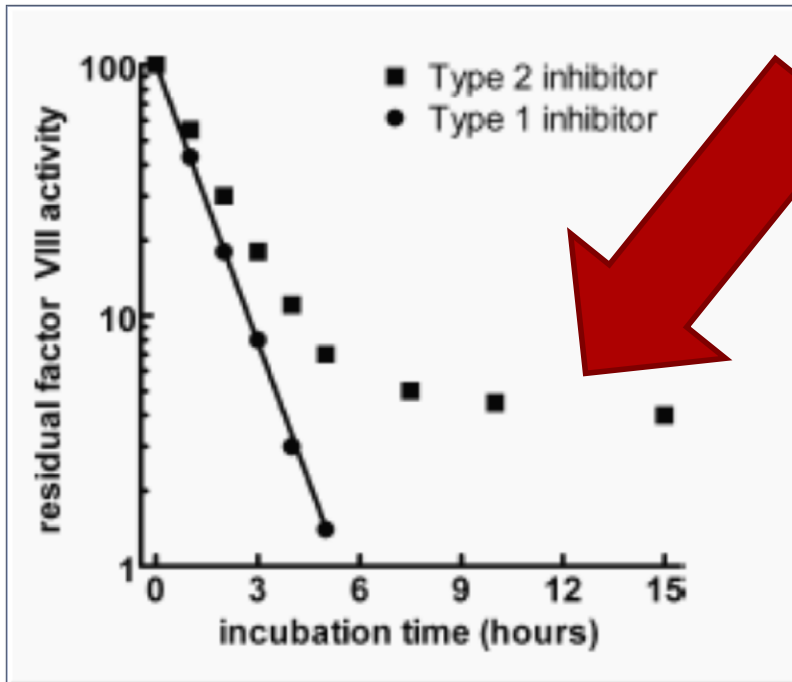


Causas de APTT Prolongado

RARO
Contexto Clínico!

Cause	Note
Factor VIII deficiency	Congenital or acquired hemophilia A , some forms of von Willebrand disease or acquired von Willebrand syndrome
Factor IX deficiency	Hemophilia B
Factor XI deficiency	Less severe bleeding disorder
Factor XII, prekallikrein, and HWMK deficiency	Do not cause bleeding
Other coagulation factor deficiencies <ul style="list-style-type: none"> • Factor X • Factor V • Prothrombin • Fibrinogen (incl. dysfibrinogenemia) 	Also cause prolongation of prothrombin time
Lupus anticoagulant	Increased risk of thromboembolism
Pharmacological anticoagulants	
<ul style="list-style-type: none"> • Unfractionated heparin 	
<ul style="list-style-type: none"> • Indirect factor Xa inhibitors (low-molecular-weight heparin and fondaparinux) 	<ul style="list-style-type: none"> • Only with higher (therapeutic) doses
<ul style="list-style-type: none"> • Direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) 	<ul style="list-style-type: none"> • Effect on prothrombin time often stronger than on aPTT
<ul style="list-style-type: none"> • Direct thrombin inhibitors (dabigatran, argatroban, and lepirudin) 	<ul style="list-style-type: none"> • Effect on aPTT often stronger than on prothrombin time

Diagnóstico



Cinética inibidor

Tipo 2 Não linear

Em 90% dos casos, o título de inibidor >10BU

Diagnóstico

Clínica

- Indivíduo **sem história** prévia de hemorragia
- Clínica **hemorrágica severa** e de instalação **súbita**

Laboratório

- **aPTT** muito prolongado isolado
 - **Não corrige** com os testes de mistura
 - Detetado um nível baixo de **Fator VIII**
 - **Inibidor titulável** para esse Fator

Tratamento

We recommend that anti-hemorrhagic treatment be initiated in patients with AHA and active severe bleeding symptoms irrespective of inhibitor titer and residual FVIII activity.

Objetivos de Tratamento

Tratar hemorragias

Tratar doença base

Eliminar inibidor

Prevenir episódios hemorrágicos

Esquema Terapêutico

Esquema terapêutico ótimo ainda não estabelecido

Esquema Terapêutico

Medidas Gerais

Evitar procedimentos invasivos

Suspender medicação:
Antiagregantes /
Anticoagulantes

Encaminhar a centros de referência

Investigar causa subjacente

Hemostático

rFVIIa

aPCC/FEIBA

rpFVIII*

Outras terapias

Não disponível em Portugal
Aprovado pela FDA e EMA

Imunossupressor

Corticoides

Ciclofosfamida

Outros
imunossupresores

Rituximab

Tratamento

- Encaminhar para **centros de referência**
- **Evitar:**
 - Anti-agregantes, Anti-coagulantes e AINE's: **Reiniciar terapêutica quando níveis de FVIII normais**
- Se cirurgia → adiar o procedimento
 - Se não for possível -> adequar terapêutica hemostática

Tratamento

Hemorragia

- Retroperitoneal
- Retrofaringeo
- Muscular com ou sem S. Compartimental
- Intracraniano
- Urinário
- Gastrointestinal
- Pulmonar
- Cirurgia

Tratamento Hemostático
Adequado

Equimose ou hemorragia

- Ligeiro da mucosa, mesmo que extensos e aparatosos
- Seguir de perto

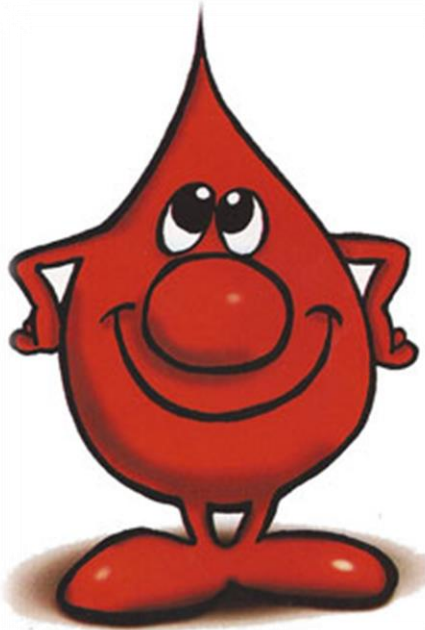
Tratamento Hemostático
Adequado NÃO
NECESSÁRIO, salvo
complicações

Tratamento

Gravidade **não** se correlaciona com FVIII

Risco hemorrágico apesar de eliminação de Inibidor

Remissão espontânea do inibidor **não frequente** (5-25%)



A **intensidade e duração** do tratamento **depende da localização e quantidade** de hemorragia

Comorbilidades do doente

Fator FVII ativado recombinante

NovoSeven[®]

- **Mecanismo de ação:**

- NovoSeven[®] une-se ao FT exposto, com enorme afinidade
- Tem um mecanismo de ação substitutivo
- Ativa o complexo protrombinase: produz pequena quantidade de trombina que ativa plaquetas circulantes
- Aumenta FXa na superfície de plaquetas ativadas

- rFVIIa

- 90µg – 120µg/Kg cada 2 horas até controlo hemorrágico

Concentrado complexo protrombínico ativado FEIBA[®]

- **Mecanismo de ação (pouco conhecido):**
 - Aumenta a taxa de fatores ativados
 - Induz a expressão de Fator Tecidual nas células endoteliais
- CCPa (FEIBA[®])
 - 50 – 100 U/kg a cada 8-12horas, com máx. 200 U/Kg/dia até controlo hemorrágico

Se anteriores não disponíveis

Terapêutica Alternativa

FVIII humano/recombinante
DDAVP

Só títulos
baixos de
Inibidor

Porcino FVIII

Imunoadsorção ou Plasmaferese

Tratamento imunossupressor

- ***Iniciar assim que*** se faça o diagnóstico
- Avaliação de resposta

Parcial	Completa	Recaída
Sem hemorragia e FVIII > 50% (Sem tratamento hemostático 24h antes)	Inibidor indetetável, prednisolona com dose < 15mg/d e sem outro imunossupressor	Atividade de FVIII < 50% e já ter existido uma resposta parcial ou completa

“Partial remission does not exist because you are at risk of severe or fatal bleeding if there is inhibitor, it does not matter if 1 or 100 BU.”

Erradicação do Inibidor

- **1ª Linha**: Prednisolona 1mg/Kg/dia
- **2ª Linha**: Prednisolona 1mg/Kg/dia + Ciclofosfamida 1-2mg/Kg/dia

Remissão completa

- 75% em doentes apenas sob corticoterapia
- 50% em doentes tratados com ciclofosfamida em monoterapia ou combinada com corticoterapia

Erradicação do Inibidor

- **3ª Linha**: Rituximab
- Ac monoclonal anti-CD20 (Linfócitos B)
- Exerce um efeito imunossupressor na produção de Ig

- 375 mg/m² semanal durante 4 semanas

- Complicações em doentes idosos
 - Virus CMV
 - Varicela Zoster
 - VHB
 - S. Linfoproliferativos

Seguimento

CASO A CASO

- Durante **tratamento de eliminação de Inibidor**
 - **Sem Hemorragia**
 - Semanalmente monitorizar resposta ao tratamento: aPTT, Fator VIII e inibidor
 - Avaliar efeitos adversos
 - Se em 3-5 semanas não houver alteração do quadro (RC ou RP) – **ALTERAR** esquema terapêutico
- **ERRADICAÇÃO DO INIBIDOR**
 - Mensal, nos primeiros 6 meses: aPTT e níveis de FVIII
 - **Após 6 meses:**
 - Em 2-3 meses com reavaliação de aPTT e níveis de FVIII

Recaídas

Prognóstico

- **POSITIVO**

- Idade < 65 anos
- Sem neoplasia

- **NEGATIVO**

- Pontuação na escala de WHO-PS >2
- Neoplasia
- Não alcançar remissão completa

50% mortalidade atribuível a causa subjacente à HA

4% mortalidade quadros hemorrágicos severos

5-15% infecções por tratamento imunossupressor

Escala WHO-PS

Grade	Explanation of activity
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Mensagens Finais

- Patologia pouco frequente e pouco conhecida
- **aPTT muito prolongado**
- **Nível de suspeição elevado**
- Idosos
- Comorbilidade
- Medicamentos

Mensagens Finais

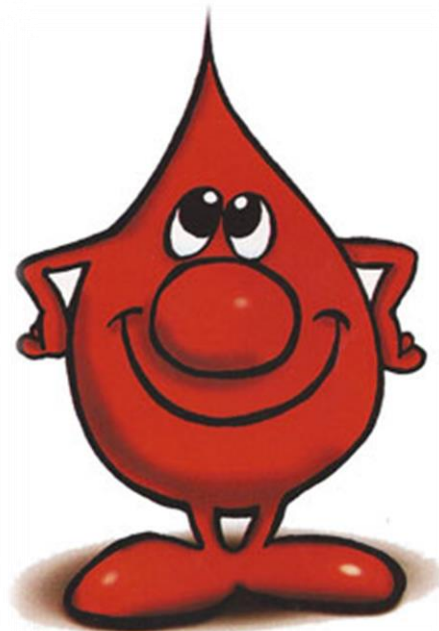
- Mortalidade elevada
- Difícil monitorização
- A rapidez do diagnóstico e tratamento **melhoram o prognóstico**
- **Abordagem Multidisciplinar**
- **Serviço de IMUNOHEMOTERAPIA pode ajudar!**

2639 (Banco de Sangue) | **4687** (Urgência) | **8279** (Secretaria)

Bibliografia

- Román, M; Ortega, I.; Hemostasia y Trombosis en la práctica clínica; ergon; Capítulo 6,1 Hemofilia adquirida:conceptos básicos y experiencia clinica; 233-252
- Knoebl P, Baudo F, Collins PW, Huth-Kuehne A, Levesque H, Marco P et al. Management of bleeding in acquired haemophilia: Results of the European Acquired Haemophilia Registry (EACH 2). Blood 2010;116:716.
- Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. Rev Clin Exp Hematol 2001;5:389–404
- Charlebois J, Rivard JE, St-Louis J. Management of acquired haemophilia A: review of current evidence. Transf Aph Sci. 2018. In press
- Huth-Kuhne A et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of AHA. Haematologica 2009;94:566–75.
- Kessler CM, Knoebl P. Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. Eur J Haematol 2015;95(December (Suppl 81):36–44.
- https://www.nbt.nhs.uk/sites/.../WHO_Performance_Status.doc

Obrigada!



2639 (Banco de Sangue) | **4687** (Urgência) | **8279** (Secretaria)