



HEMOFILIA A ADQUIRIDA EM PACIENTE COM MIASTENIA GRAVIS: UM RELATO DE CASO

ACQUIRED HEMOPHILIA A IN A PATIENT WITH MYASTHENIA GRAVIS: A CASE REPORT

Autores

Sheila Soares Silva¹

Lilian Vieira de Sousa Oliveira^{1,5}

Alex Eduardo da Silva²

Caroline Pires Alves³

João Paulo Carvalho Araújo⁴

Mariana Botta Teixeira⁴

Resumo

A hemofilia adquirida é um distúrbio hemorrágico autoimune que pode ser encontrado no cenário de diversas patologias em que autoanticorpos são direcionados contra fatores da coagulação, mais comumente o fator VIII (FVIII), classificando-se como Hemofilia A Adquirida (HAA). As condições de base mais comumente associadas são as neoplasias, doenças autoimunes e o período de pós-parto. Apresenta-se clinicamente por sangramento anormal e alargamento do Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) sem histórico prévio ou familiar de discrasia sanguínea. O tratamento é realizado através de terapia imunossupressora, na maioria das vezes, combinada. Neste relato, apresenta-se um caso clínico e laboratorial em uma associação com poucos casos descritos até o momento, Hemofilia A Adquirida (HAA) em uma paciente que apresentava diagnóstico recente de Miastenia gravis (MG). Este trabalho, por fim, possui, como diferencial em relação a outros relatos desta mesma associação, um maior período de acompanhamento da evolução da paciente, contribuindo com dados descritivos de intervenções terapêuticas e desfecho que se somam aos esforços científicos de melhorar a evolução desta condição de difícil manejo exitoso.

Palavras-Chave: Hemofilia A adquirida. Miastenia gravis. Discrasia sanguínea. Fator VIII. Tempo de Tromboplastina Parcial ativada.

Filiação

1. Departamento de Hematologia e Hemoterapia da UFTM, Uberaba, Minas Gerais.
2. Departamento de Neurologia da UFTM, Uberaba, Minas Gerais.
3. Médica hematologista, Hospital das Clínicas da UFTM, Uberaba, Minas Gerais.
4. Residente da Hematologia e Hemoterapia da UFTM, Uberaba, Minas Gerais.
5. Hemocentro Regional de Uberaba - Hemominas de Uberaba, Minas Gerais.

Autor Correspondente

Dr. João Paulo Carvalho Araújo. Avenida dos Ipês, 74, Edgar Pereira, 39400-596. Montes Claros, MG. Tel.: 038 9 98094933. EMAIL: Joaopaulo.medmoc@gmail.com

Abstract

Acquired hemophilia is an autoimmune bleeding disorder that can be found in the setting of several pathologies in which autoantibodies are directed against coagulation factors, most commonly factor VIII (FVIII), classifying it as Acquired Hemophilia A (AHA). The most commonly associated underlying conditions are neoplasms, autoimmune diseases and the postpartum period. It presents clinically as abnormal bleeding and lengthening of the activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) without a previous or family history of blood dyscrasia. Treatment is carried out through immunosuppressive therapy, most often combined. In this report, a clinical and laboratory case is presented in an association with few cases described to date, Acquired Hemophilia A (AHA) in a patient who had a recent diagnosis of Myasthenia gravis (MG). This work, finally, has, as a difference in relation to other reports of this same association, a longer period of monitoring of the patient's evolution, contributing with descriptive data of therapeutic interventions and outcome that add to the scientific efforts to improve the evolution of this condition difficult to manage successfully.

Keywords: Acquired hemophilia A. Myasthenia gravis. Blood dyscrasia. Factor VIII. Activated Partial Thromboplastin Time.

INTRODUÇÃO

A Hemofilia A Aquirida (HAA) é uma doença rara em que ocorre a perda de tolerância ao FVIII autólogo através de vias ainda sob investigação, havendo a proposição de diversos mecanismos que possam comprometer essa autotolerância, o que inclui modificações na resposta de linfócitos T auxiliares assim como polimorfismos no gene HLA do FVIII [2, 4].

Deve ser suspeitada no cenário clínico de sangramentos não usuais, em quantidade ou em localização, sem história pessoal ou familiar prévia de distúrbios hemorrágicos. A manifestação hemorrágica mais comum é através de sangramentos de subcutâneo (80% dos pacientes), seguidos por muscular, gastrointestinal, genitourinário e retroperitoneal [2]. Laboratorialmente é marcada por um Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) prolongado sem outras justificativas, sendo, em 10% dos casos, o único indício desta condição [2, 3].

Além da população em envelhecimento, destacam-se, como grupo populacional afetado, as mulheres durante o pós-parto. No estudo EACH 2, descrevem-se as seguintes etiologias com suas respectivas frequências: neoplasias (11,8%), doenças autoimunes (11,6%), pós-parto (8,4%), doenças infecciosas (3,8%), drogas (3,4%), gamopatia monoclonal de significado indeterminado (2,6%) e transfusão de hemocomponentes (0,8%). No contexto das condições autoimunes, as mais associadas na literatura são a artrite reumatoide, lúpus eritematosos sistêmico e síndrome de sjogren [1, 2, 3]. Em até 50% dos casos, pode não se identificar uma condição associada [7].

Diante desse cenário clínico, diversas condições devem ser descartadas antes de se iniciar a investigação específica para HAA. Para distinção entre deficiência de um fator da coagulação e a presença de um inibidor, deve-se realizar o teste da mistura, através do qual a manutenção de um tempo prolongado de maneira sustentada sugere a presença de um inibidor e é recomendado incubar a amostra a 37°C durante 2 horas. Se o valor for mantido, orienta-se pesquisa do anticoagulante lúpico. Caso contrário, recomenda-se dosar a atividade do FVIII, visto ser o alvo de inibição em mais de 90% dos casos de HAA. Por fim, realiza-se então o ensaio de Bethesda para identificação e quantificação do inibidor, sendo que 1 unidade Bethesda (1 BU) representa a quantidade de anticorpo que neutraliza 50% da atividade do fator em um plasma normal [2, 3].

Esteroides combinados com Ciclofosfamida ou Rituximabe têm sido as drogas imunossupressoras mais utilizadas nos protocolos para tratamento da HAA, com relato de taxa de resposta completa significativamente maior, principalmente quando da presença de níveis de FVIII < 1% com altos títulos de inibidor (>20 BU) [2,3].

Na presença de sangramento de difícil controle ou em manejo pré-operatório, está indicado o uso dos agentes de bypassing, representados pelo concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa), fator VII ativado recombinante (FVIIar) e o fator VIII porcino recombinante (FVIIIpr) [2].

Para a profilaxia através de agentes hemostáticos ou terapias imunobiológicas, ainda não há intervenções bem estabelecidas [2].

Neste relato de caso, apresenta-se um cenário clínico e laboratorial típico porém em uma associação com poucos casos descritos até o momento. Quatro casos de associação com MG foram encontrados em nossa busca nas bases de dados Pubmed, Science Direct, Google Scholar, Scielo e Springer.

Desta forma, objetiva-se apresentar um caso clínico e laboratorial de uma associação com poucos casos descritos até o momento, Hemofilia A Aquirida e Miastenia gravis. Expor um maior período de acompanhamento da evolução deste cenário

clínico. Contribuir com dados descritivos de intervenções terapêuticas e desfecho que se somam aos esforços científicos de melhorar a evolução desta condição de difícil manejo exitoso.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente, 69 anos, em admissão no ambulatório de hematologia, queixava apresentar quadro de equimoses e epistaxes recorrentes e espontâneas há 1 ano. Descrevia episódios de hematomas espontâneos em língua, membros superiores e inferiores, com necessidades prévias de hemotransfusão e reposição de Ferro. Relatava, também, histórico de algumas quedas, fraqueza, dislalia, tendo realizado eletroneuromiografia, há 4 meses da admissão, que demonstrava alteração de músculo nasalis à direita sugestiva de comprometimento pós-sináptico da junção neuro muscular e Miastenia gravis (MG), com anticorpo anti-receptor da Acetilcolina positivo. Neste primeiro atendimento, já se encontrava em uso de Prednisona na dose de 20mg ao dia prescrita em condutas iniciais em outro serviço de hematologia há 1 ano.

Previamente portadora de doença pulmonar obstrutiva crônica e hipertensão arterial sistêmica, fazia uso de Losartana, Indapamida e dispositivo inalatório com Formoterol e Budesonida. Ex-tabagista há 17 anos, negava etilismo. Histórico obstétrico de 4 filhos com 3 partos normais, sendo 1 cesárea. Na história familiar, sem fenótipo hemorrágico ou coagulopatias. Pais não consanguíneos. Ao exame físico, destacava-se presença de hematoma em braço esquerdo.

Em revisão laboratorial, do período de admissão, tabela 1, hemácias : 2,06 milhões/mm³, hemoglobina: 5,8 g/dl, hematócrito: 18,5%, VCM: 89 fl global de leucócitos: 12640 /mm³ (bastões: 4%, neutrófilos: 81%, eosinófilos: 0%, basófilos: 0%, linfócitos: 13%, monócitos: 2%); série plaquetária: 631.000/mm³. Não apresentava alteração renal, metabólica ou de função tireoidiana. Eletroforese de proteínas séricas sem pico monoclonal. FAN: 1/80, padrão citoplasmático pontilhado reticular; Anti-Ro, Anti-La, Anti-DNA negativos. Complementos séricos normais. Constatava-se ferropenia leve e Ácido Fólico em valor borderline. Espirometria com distúrbio ventilatório obstrutivo grave com melhora após broncodilatador. Ecocardiograma com fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 55% com sinais indiretos de hipertensão pulmonar.

O diagnóstico de HAA se concretizou através de um alargamento de TTPa que não corrigiu com o teste da mistura, sendo evidenciado FVIII < 1% e presença do seu Inibidor em títulos > 10000 UB/ml.

Em seguimento ambulatorial, paciente mantinha episódios de epistaxe e hematomas mesmo após aumento da Prednisona da admissão para 80 mg ao dia. Procedeu-se, então, à implementação de ciclos de Ciclofosfamida endovenosa, 350mg, a cada 21 dias, tendo sido realizados o total de 20 ciclos com manutenção do inibidor e de alguns episódios de sangramento. Neste cenário, foi prescrito Rituximabe, 600mg por semana durante 04 semanas, período em que foi necessária uma pulsoterapia com corticoide associada.

Após os 4 ciclos do Rituximabe descritos, foram tentados alguns desmames da corticoterapia porém sem sucesso devido a manifestações hemorrágicas. Neste ponto, foi associada a Azatioprina 100mg/d à dose de 45 mg/d de Prednisona, mantendo-se sem novos episódios de sangramento porém ainda sem erradicação do inibidor e com FVIII < 0,4%. Alguns meses depois, mantendo a referida terapia, equipe assistente da hematologia foi informada sobre o falecimento da paciente relacionado a infecção respiratória, aproximadamente 18 meses após admissão.

Tabela 2 - Descrição dos resultados laboratoriais da paciente

EXAME	16/04/19	25/06/19	02/07/19	07/10/19	13/11/19	07/01/20	19/02/20	23/11/20	28/04/22
Plaquetas	545.000		631.000	340.000					336.000
TAP	85%			95,6% *					91%
TTPA (relação)	3,1			2,77 *	2,61				2,99
Ag. Von Willebrand		173%			285%				
Cofator Risrocetina					115%				
Fator II				104,4%					
Fator V				102%					
Fator VIII		< 1%			<0,4%			< 0,4%	
Fator IX		<0,4%		<0,4%					
Fator X				98,2%					
Fibrinogênio	566			283					386
Inibidor fator VIII***		Presente**		>1000	819,2	140	384	819	41,6
Inibidor fator IX***					Ausente				Ausente

Note: *Realizado teste da mistura, sem correção do resultado. **Presença descrita em prontuário sem a quantificação. ***Unidade de medida do inibidor : UB/ml

DISCUSSÃO

Este relato de caso, portanto, reportou uma associação pouco descrita na literatura entre MG e HAA [1, 2, 3, 7]. A fisiopatologia de ambas as condições se correlacionam no ponto em que os linfócitos T estão envolvidos tanto na autotolerância aos epítopos do FVIII quanto na produção dos anticorpos contra os receptores de Acetilcolina (RACH). Entretanto, deve-se ressaltar que existem influência genética e de outros mecanismos ainda não bem compreendidos que envolvem ambas as condições e influem, assim, no processo de instalação clínica e laboratorial [2, 4, 6].

Quatro casos de associação com MG foram encontrados utilizando-se os termos de busca: “Myasthenia gravis” and “acquired haemophilia A” ou “Miastenia gravis” and “hemofilia A adquirida”. Um caso relatado tanto no Pubmed quanto no Science Direct [7]; um outro no Science Direct, porém havia

associação com a síndrome de Isaac [4]; 03 casos no Google Scholar [8, 9,10], sendo que o da referência [10] tinha passado por timectomia 8 anos antes do desenvolvimento da HAA. Nenhum relato foi encontrado nas bases Scielo e Springer.

A Miastenia Gravis é uma doença autoimune caracterizada pela presença de autoanticorpos direcionados contra os receptores de acetilcolina (RACH) ou contra moléculas funcionalmente relacionadas na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular [5]. Sua ocorrência comumente se associa a outras condições. As mais comumente citadas são doenças autoimunes como tireoidite, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, com relatos também de timoma, esclerose lateral amiotrófica e miocardite [5, 6]. A manifestação clínica caracteriza-se por fraqueza muscular esquelética localizada ou generalizada e o diagnóstico é confirmado pela combinação de sinais e sintomas assim como positividade para anticorpos específicos. Nos casos

de negatividade dos anticorpos, testes neurofisiológicos e boa resposta à terapia asseguram o diagnóstico [5, 6]. A maioria dos pacientes respondem à inibição da acetilcolinesterase assim como

irão precisar de terapia imunossupressora para melhor recuperação da capacidade física e qualidade de vida [5].

Tabela 2 - Descrição das terapias utilizadas e o desfecho em outros relatos de caso da associação HAA e MG

Autores	Terapia Primeira linha	Terapia Segunda linha	Terapia Terceira linha	Manutenção	Desfecho relatado
Takeda T [4]	Prednisona				Melhora dos sangramentos em dois meses
Gea-García JH [7]	rFVIIa e FVIII _m ; Prednisona e Ciclofosfamida				Normalização do FVIII
Sarah L [8]	Prednisona	Plasmaférese seguida por Rituximabe	R-CVP	Prednisolona	Remissão por 46 semanas
M.L. Tumelty [9]	Prednisolona	R-CVP			Remissão por 11 meses
Yang Y [10]	Corticoide e ciclofosfamida	Azatioprina e Rituximabe			Remissão por 9 meses

A paciente possuía faixa etária e padrão de sangramento típicos à HAA, de aparente evolução sem diagnóstico há um ano. Apresentava TTPa alargado sem correção após teste da mistura e o anticoagulante lúpico foi negativo no método DRVVT. Enfim, o diagnóstico foi confirmado com inibidor > 1.000 UB/ml e FVIII < 1%.

Há descrição de remissão completa (RC) da HAA em torno de 80% dos pacientes após primeira linha de terapia imunossupressora [3]. Com uma média de seguimento de 262 dias, um estudo demonstrou uma taxa de recaída de 18%, 12% e 4% após tratamento, respectivamente com esteroides, esteroides associados à Ciclofosfamida e intervenções contendo Rituximabe, com um tempo médio para recaída de 139 dias. No mesmo estudo, a sobrevida global foi de, respectivamente, 67%, 62% e 71%. A principal causa de mortalidade precoce foi sangramento, correlacionado a atraso no diagnóstico e tratamento. Mortalidade tardia se correlaciona com infecção no contexto de imunossupressão e performance status do paciente [2].

Assim como em outros relatos desta associação, a paciente mantinha o fenótipo hemorrágico mesmo quando estava utilizando esteroides via oral, Ciclofosfamida, Rituximabe e pulsoterapia com corticoide. Em nenhum momento foi alcançado nível de FVIII acima de 50% ou a erradicação do inibidor, havendo também recaídas clínicas ao desmame de corticoide. Não foi necessário uso de agentes bypassing pelo fato de a paciente não ter apresentado manifestações hemorrágicas de maior gravidade [2]. Evoluiu com desfecho fatal infeccioso aproximadamente 3 anos e 6 meses após oficialização diagnóstica, quando fazia uso de Azatioprina e esteroide.

A mortalidade da HAA pode alcançar 9% a 33% nos primeiros 2 meses após o diagnóstico, com até 40% desses desfechos correlacionando-se com infecções no contexto da imunossupressão,

sendo esta a causa do óbito da paciente. Esta se enquadrava nos critérios de pior prognóstico por devido a nível do FVIII

menor do que 1%, altos títulos de inibidor, idade avançada e comorbidades [2].

Apesar da evolução desfavorável, este trabalho também contribuiu com o quesito tempo de acompanhamento e com a descrição de resultados de intervenções farmacológicas utilizadas atualmente (Ver Tabela 2) [2, 3, 4, 7, 8, 9, 10]. Pode-se destacar a última combinação imunossupressora utilizada pela paciente, a qual não está presente nos outros trabalhos.

CONCLUSÃO

Neste relato de caso, descrevemos uma condição rara, Hemofilia A Adquirida em associação com Miastenia Gravis em um cenário incomum, que foi conduzida conforme recomendações atuais e que, por fim, seguiu desfecho desfavorável consonante com as descrições epidemiológicas. Este trabalho contribui com um tempo maior de acompanhamento em comparação com outros da mesma associação (três anos e seis meses) e permite reforçar a necessidade imprescindível do objetivo terapêutico de desaparecimento do inibidor e reestabelecimento dos níveis séricos do FVIII acima de 50% antes de suspender a imunossupressão.

REFERÊNCIAS

- 1) Mazzucconi MG, Baldacci E, Ferretti A, Santoro C. Acquired Haemophilia A: An intriguing Disease. *Mediterr J Hematol and Infect Dis.* 2020, 12(1): e2020045.
- 2) Castellano MEM, Martorell FJR, Vázquez RJN, Marco P. Acquired Haemophilia A: A Review of What We Know. *J Blood Med.* 2022: 13 691–710.

- 3) Leebeek FWG. New Developments in Diagnosis and Management of Acquired Hemophilia and Acquired von Willebrand Syndrome. *HemaSphere*. 2021; 5:6 (e586)
- 4) Takeda T, Konno A, Kazama T, Suzuki M, Shimizu Y, Iijima M, Tanaka J, Kitagawa K. Acquired hemophilia A associated with myasthenia gravis and Isaacs's syndrome. *J Neur Sci*. 2016, 210-211
- 5) Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016, 375: 2570-81
- 6) Estephan EP, Baima JPS, Zambon AA. Myasthenia gravis in clinical practice. *ANP*. 2022, S105
- 7) Gea-García JH, Álvarez M, Ruiz-Villa G, Jiménez-Parra JD. Hemofilia Aquirida asociada a miastenia gravis. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(4):184–187
- 8) Sarah L, Prantik D, Gary B. Systemic Therapy In Acquired Haemophilia – A Single Institute Experience. *Ulster Med J*. 2016 Sep; 85(3): 187–192.
- 9) M.L. Tumelty, B. Swinson, D. Finnegan. Acquired haemophilia A: a clinical case. *Oral Surgery*. 2012.
- 10) Yang Y, Xue F, Shi H, Wang H, Zhang L, Ji L, Yang R. Acquired Hemophilia A: Retrospective Analysis of 49 Cases From a Single Chinese Hemophilia Center. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015. Vol 21(1): 35-40