

Trasplante hepático en hemofilia A y enfermedad de von Willebrand tipo 3. Manejo perioperatorio y evolución postrasplante

Cristina Alonso Madrigal¹, Manuela Dobón Rebollo¹, Viviana Laredo de la Torre², Luis Palomera Bernal¹ y Francisco Agustín García Gil³

Servicios de ¹Hematología y Hemoterapia, ²Aparato Digestivo, y ³Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Recibido: 03/09/2017 · **Aceptado:** 14/03/2018

Correspondencia: Cristina Alonso Madrigal. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Av. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. **e-mail:** crisalonsomadrigal@gmail.com

RESUMEN

Introducción: la infección por virus hepatitis C (VHC) ha sido causa de importante morbi-mortalidad en hemofilia, planteándose el trasplante hepático (TH) por cirrosis y/o carcinoma hepatocelular (CHC).

Caso clínico: presentamos los casos con coagulopatías congénitas e infección por VHC sometidos a TH en nuestro centro: tres pacientes con hemofilia A y uno con enfermedad de von Willebrand (EvW) tipo 3. Evaluamos el curso de la coagulopatía, el manejo perioperatorio, el consumo de factor y componentes sanguíneos y la supervivencia postrasplante. El factor deficitario se comenzó a administrar en bolo iv directo una hora antes del inicio de la cirugía para alcanzar un nivel deseado de dicho factor de 100 UI/dl, mantenido hasta conseguir el control estable de la homeostasia. Los tres pacientes con hemofilia A curaron su coagulopatía postrasplante. El factor VIII (FVIII) fue 93 UI/dl a los once años, 59 UI/dl a los 13 meses y 109 UI/dl a los nueve meses postrasplante en cada uno de los casos. El consumo medio perioperatorio de concentrados de FVIII fue 175 UI/kg, infundido hasta 36 h postrasplante de media. El paciente con EvW tipo 3 consiguió atenuar el curso natural de su sintomatología hemorrágica sin que se detectaran niveles hemostáticos del antígeno del factor von Willebrand (FVW:Ag) postrasplante.

Discusión: tras el trasplante hepático, se produce la curación de la hemofilia A y la mejoría del fenotipo hemorrágico en la EvW tipo 3.

Palabras clave: Hemofilia. Enfermedad de von Willebrand. Hepatitis C. Trasplante hepático.

INTRODUCCIÓN

A finales de los años 70, la inmensa mayoría de la población hemofílica y, en menor proporción, los afectos por enfermedad de von Willebrand (EvW) fueron infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) mediante transfusión

de componentes sanguíneos y concentrados de factores de la coagulación.

La incidencia acumulada de enfermedad hepática avanzada y carcinoma hepatocelular (CHC) fue muy similar en los pacientes hemofílicos y en los afectos por EvW. Según algunos estudios, un 3-6% de hemofílicos/año con cirrosis por VHC desarrollaron CHC (1). El trasplante hepático (TH) se comenzó a practicar como el único tratamiento potencialmente curativo de la cirrosis hepática avanzada y del CHC en fases tempranas.

En 1985 se llevó a cabo en Pittsburgh el primer TH con éxito en un paciente de 15 años afecto de hemofilia A y hepatitis crónica activa (2). En España, en 1995 se realizó en el Hospital La Paz de Madrid el primer TH con éxito en un niño de cinco años con hemofilia A y atresia biliar congénita (3).

En relación con la EvW, en 1975 los primeros TH realizados en cerdos con esta enfermedad resultaron en un discreto y efímero incremento del nivel de FVW antigénico (FVW:Ag) (4). En 1991, Mannucci y cols. publicaron el caso de un paciente con EvW tipo 3 sometido a TH por CHC asociado a infección por VHC (5). Después del trasplante no se detectó incremento de actividad del FVW como cofactor de la ristocetina (FVW:RCo) ni del FVW:Ag. Sin embargo, la clínica hemorrágica se atenuó considerablemente, lo que supuso un cambio fenotípico a EvW tipo 1.

En general, la experiencia publicada en hemofílicos sometidos a TH (6-8) ha sido satisfactoria, tanto desde el punto de vista de su coagulopatía congénita como de su enfermedad hepática.

Alonso Madrigal C, Dobón Rebollo M, Laredo de la Torre V, Palomera Bernal L, García Gil FA. Trasplante hepático en hemofilia A y enfermedad de von Willebrand tipo 3. Manejo perioperatorio y evolución postrasplante. Rev Esp Enferm Dig 2018;110(8):522-526.

DOI: 10.17235/reed.2018.5204/2017

Presentamos cuatro pacientes diagnosticados de coagulopatía congénita e infección por VHC sometidos a TH en el Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza. El objetivo es evaluar la evolución clínica-biológica de su coagulopatía congénita, cuantificar el consumo de factor deficitario y de los componentes sanguíneos administrados en el perioperatorio, así como seguir la evolución serológica y/o carga viral del VHC pre y postrasplante.

MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de coagulopatía congénita sometidos a TH entre diciembre de 1998 (inicio del programa de TH en nuestro centro) y enero de 2018 en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Tres pacientes padecían hemofilia A leve y uno, EvW tipo 3.

Los datos clínicos-analíticos se obtuvieron de las historias clínicas. Para los pacientes en seguimiento en otros centros, se recabó la información mediante llamada telefónica directa a los pacientes implicados y a los facultativos responsables.

Se descartó la presencia de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) anti-FVIII de la coagulación. El inhibidor reduce la eficacia del tratamiento sustitutivo y supone una mayor morbilidad que en los pacientes sin inhibidor.

Protocolo hemostático perquirúrgico

Todos los pacientes recibieron tratamiento sustitutivo del factor deficitario en bolus iv durante el periodo perioperatorio. El aporte exógeno de factor deficitario se estima necesario durante un corto número de horas hasta que el injerto sano comienza a sintetizar FVIII:C (en hemofilia A). En los pacientes con hemofilia A leve se utilizaron concentrados de FVIII recombinante (FVIIIr) Refacto[®], y en

el paciente afecto de EvW tipo 3, concentrados de FVW y de FVIII (Haemate-P[®]). Comenzaron a administrarse 1 hora antes del inicio de la cirugía, a una dosis calculada para alcanzar un nivel deseado del factor deficitario de 100 UI/dl.

Durante el procedimiento, se realizó una monitorización frecuente del estado hemostático por mediciones del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, recuento de plaquetas y de fibrinógeno para guiar la administración de componentes sanguíneos. La monitorización de FVIII:C (en hemofilia A) y de FVIII:C, FVW:RCo y FVW:Ag (en EvW) se realizó a intervalos de 12 h el primer día y después cada 24 horas. Se suspendió su administración tras conseguir un buen control de la hemostasia. Los pacientes con trombocitopenia recibieron transfusión preoperatoria de plaquetas para aumentar los recuentos a $100.000 \times 10^9/L$.

Protocolo inmunosupresor

La pauta estándar de inmunosupresión de nuestro centro consiste en la administración de tacrolimus o ciclosporina y corticoides. Algunos pacientes con alteración de la función renal reciben mofetil micofenolato o everolimus.

RESULTADOS

Cuatro pacientes varones con una edad media de 58 ± 6 años, diagnosticados de coagulopatía congénita y enfermedad hepática crónica por infección por VHC, recibieron un TH. Ninguno de ellos fue seropositivo para VIH.

Los datos clínicos (edad, sexo, enfermedad hepática, recidiva tumoral, recurrencia del VHC y supervivencia) y analíticos (estudios de coagulación pre y postrasplante) de los pacientes, así como las características de los donantes (edad y sexo) se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. Características y estudios de coagulación (dato previo a trasplante hepático y último control realizado postrasplante) de cuatro pacientes afectados de coagulopatía congénita sometidos a trasplante hepático en el HCU Lozano Blesa

Pac nº	Sexo/ edad receptor	CHC [‡]	Recidiva tumoral	Recurrencia VHC [§]	Sv [¶] (meses)	Sexo/edad donante	Factor VIII:C [†] (60-120 UI/dl)		FvW:Ag ^{**} (50-150%)		FvW:RCo ^{††} (50-150%)		
							Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
1	H.A.*	V/52	Sí	No	Sí (tratado y curado)	149	V/49	13	93				
2	H.A.*	V/57	Sí	No	No	41	M/41	25	59				
3	H.A.*	V/58	No	-	No	27	M/39	20	109				
4	EvW [†]	V/67	Sí	Recidiva CHC 3 años postrasplante	Sí (tratado y no curado)	63 (exitus)	V/69	5	12	1	3	1	1

*H.A.: hemofilia A; †EvW3: enfermedad von Willebrand tipo 3; ‡CHC: carcinoma hepatocelular; §VHC: virus hepatitis C; ¶Sv: supervivencia; †FVIII:C: factor VIII coagulante; **FvW:Ag: nivel de FvW antigénico; ††FvW:RCo: actividad del FvW como cofactor de la ristocetina. †A fecha de 1/01/18.

Caso clínico 1

Varón de 52 años con hemofilia A leve (FVIII 13 UI/dl) y cirrosis por infección por VHC genotipo 1b, en grado Child-Pugh B, de 14 años de evolución. Fue sometido a TH por hepatocarcinoma estadio A de la clasificación de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). La cirugía fue técnicamente difícil por el tamaño del injerto, tiempo de isquemia prolongado y problemas en la anastomosis de la cava superior. Presentó abundante sangrado intraoperatorio y requirió un total de 12 concentrados de hemáties (CH) y ocho unidades de plasma fresco congelado (PFC) en el periodo perioperatorio.

El tratamiento sustitutivo con concentrados de FVIIIr se mantuvo ocho horas postrasplante. Requirió un total de 179 IU/kg durante el perioperatorio. El nivel de FVIII fue de 109 UI/dl a los 4,5 meses postrasplante. En el posoperatorio se administró tacrolimus, que fue sustituido por ciclosporina por toxicidad renal.

Se detectó recurrencia del VHC un año postrasplante. Recibió interferón pegilado y ribavirina, con lo que obtuvo respuesta virológica sostenida (RVS).

Once años después del TH, el paciente está vivo, la función hepática sigue estabilizada y el nivel de FVIII es de 93 IU/dl.

Caso clínico 2

Varón de 57 años con hemofilia A leve (FVIII 25 UI/dl). Desarrolló hepatocarcinoma estadio A de la clasificación de BCLC sobre cirrosis enólica e infección por VHC, con carga de RNA-VHC (RT-PCR) indetectable y anticuerpos anti-VHC positivo, que negativizó sin tratamiento previo al trasplante. La carga viral fue indetectable postrasplante. EITH cursó sin complicaciones y no precisó transfusión de componentes sanguíneos.

El tratamiento durante el periodo perioperatorio con FVIIIr fue de un total de 194 UI/kg; precisó aporte de factor hasta las 48 horas postrasplante. El nivel de FVIII fue de 59 IU/dl a los 13 meses tras la intervención. Ha mantenido terapia inmunosupresora con tacrolimus hasta la actualidad. El paciente está vivo 41 meses postrasplante, con función hepática sin alteraciones.

Caso clínico 3

Varón de 58 años con hemofilia A leve (FVIII 20 UI/dl) afecto de cirrosis por VHC genotipo 1b en grado Child-Pugh B. Fue tratado con interferón pegilado y ribavirina. Por carga viral detectable se trató con sofosbuvir y daclatasvir, obteniéndose una respuesta viral indetectable previo al trasplante. Fue sometido a TH por frecuentes episodios de descompensación edemato-ascítica, que cursó sin complicaciones. Requirió transfusión de dos CH en el perioperatorio.

El aporte de concentrados de FVIIIr durante el periodo perioperatorio fue de 152 UI/kg mantenido hasta las 48 horas poscirugía. A los nueve meses postrasplante, los niveles de FVIII ascendieron a 109 UI/dl. Ha recibido tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y mofetil micofenolato. El paciente está vivo 27 meses postrasplante y la función hepática está en rango de normalidad.

Caso clínico 4

Varón de 67 años con EvW tipo 3 (FVIII 5 UI/dl, FvW:Ag < 1 UI/dl, FvW:RCo < 1 UI/dl) y alteración global de las pruebas de función plaquetaria) en tratamiento profiláctico periódico (tres veces por semana) con Haemate-P®, afecto de cirrosis Child-Pugh A por VHC genotipo 3a, de más de 20 años de evolución. Con viremia positiva a pesar de recibir tratamiento antiviral con interferón alfa y beta y ribavirina, se realizó TH por hepatocarcinoma estadio A de la clasificación de BCLC, con evolución posterior favorable.

El consumo de Haemate-P® durante el periodo perioperatorio fue de 468 UI/kg, prolongándose hasta el décimo día postrasplante. Recibió un total de 5 CH, tres unidades de PFC y un *pool* de plaquetas en el perioperatorio. Inició terapia inmunosupresora con tacrolimus.

A lo largo del seguimiento, no se ha constatado la corrección de los niveles de FvW:Ag y FvW:RCo, con valores en torno a 3 y 1 UI/dl respectivamente, y niveles de FVIII de 12 UI/dl a los 30 meses postrasplante. No obstante, el paciente presentó un cambio fenotípico favorable de su coagulopatía, siendo posible suspender el tratamiento profiláctico.

Durante el periodo postrasplante presentó reinfección precoz por VHC. Cuatro años más tarde, se detectó recidiva de hepatocarcinoma y el paciente falleció por esta causa a los 63 meses postrasplante.

DISCUSIÓN

EITH por cirrosis hepática secundaria a infección por VHC ha resultado ser la terapia curativa de la coagulopatía congénita en los tres pacientes con hemofilia A. A su vez, la corrección de la hemofilia A ha sido un factor importante en la ausencia de morbilidad postrasplante y en la supervivencia de estos tres pacientes, con buen funcionamiento del injerto hasta el momento actual.

En el paciente con EvW tipo 3, trasplantado por cirrosis VHC y CHC, no se detectaron niveles hemostáticos del FvW:Ag, pero el paciente mejoró notablemente su sintomatología hemorrágica de manera que fue posible suspender el tratamiento profiláctico con Haemate-P®. El posoperatorio transcurrió sin complicaciones y la función hepática postrasplante fue normal.

En los pacientes con coagulopatías congénitas sometidos a cirugía es necesario un control estricto de los parámetros de coagulación perioperatorios para realizar un adecuado reemplazamiento del factor deficitario. Los regímenes de administración de concentrados de factor deficitario varían en los distintos estudios publicados (9). El nivel de factor óptimo plasmático y la duración del tratamiento necesaria para prevenir las complicaciones hemorrágicas durante procesos invasivos no han sido establecidos de forma definitiva. Hermans y cols. (10), en representación del European Hemophilia Therapy Standardisation Board (EHTSB), revisaron 35 estudios clínicos en relación con la terapia sustitutiva en procedimientos invasivos mayores. El nivel plasmático deseado para pacientes con hemofilia A fue en la mayoría de los estudios (26/31) superior a 80 U/dl (10). En nuestros casos de hemofilia A, el aporte de concentrados

de FVIIIr durante todo el periodo perioperatorio se mantuvo hasta una media de 36 h postrasplante (rango 8-48 h), concordante con la experiencia de otros autores (6). La cantidad de FVIII administrada durante el perioperatorio fue de media 175 UI/kg.

Para la administración de concentrados del factor deficitario se puede utilizar la vía iv directa (bolus), la infusión continua o la combinación de ambos. En nuestro centro se eligió la administración en bolus puesto que en el TH el aporte exógeno de factor deficitario se estima necesario durante un corto número de horas.

Algunos autores han señalado que los requerimientos transfusionales en el perioperatorio de TH de pacientes con hemofilia o EvW en sus distintos grados de severidad son similares a los de pacientes no hemofílicos (5) gracias a un adecuado tratamiento sustitutivo, aunque el trasplante hepático es una cirugía de alto riesgo hemorrágico. Nuestros pacientes no tuvieron altos requerimientos transfusionales, salvo el paciente número uno, en cuyo caso el elevado aporte de CH y de PFC estuvo principalmente relacionado con la complejidad quirúrgica en la fase de hepatectomía durante el trasplante.

Estudios previos han puesto de manifiesto que las tasas de supervivencia en pacientes hemofílicos sometidos a TH no son diferentes de aquellas de pacientes no hemofílicos (11). En nuestro estudio, los tres pacientes con hemofilia permanecen vivos tras 12 años, 41 y 27 meses postrasplante. En una de las escasas series españolas publicadas (once pacientes) (7), la tasa global de supervivencia postrasplante fue del 91% (en total, once pacientes con hemofilia A o B sometidos a TH entre 1995 y diciembre de 2008 en seis hospitales españoles).

La reinfección por el VHC y la recidiva del CHC reducen la supervivencia de los pacientes con TH. En general, se considera que la reinfección por el VHC del injerto hepático es universal en todos los pacientes que se trasplantan con viremia positiva.

Dos de nuestros pacientes, uno afecto de hemofilia A (caso 1) y otro afecto de EvW tipo 3 (caso 4), presentaron reinfección por VHC del injerto hepático. Además, este último caso recidivó el hepatocarcinoma, que fue la causa de su fallecimiento.

Los datos publicados en la literatura en pacientes con EvW tipo 3 sometidos a TH son controvertidos y limitados por la escasa prevalencia de dicha coagulopatía congénita (aproximadamente, un caso por millón) que cursa con una producción prácticamente indetectable de FVW:Ag.

Mannucci y cols. (5) constataron que el hígado sano produce solo una pequeña proporción de todo el pool de FVW:Ag, muy inferior al necesario para corregir el defecto primario. Asimismo, Lechler y cols. (12) objetivaron un discreto incremento (2 UI/dl) de nivel de FVW:Ag tras el TH en un paciente con EvW tipo 3.

En nuestro paciente con EvW tipo 3 se constató la ausencia de incremento de los niveles de FVW:Ag y FVW:RCo; con valores en torno a 3 y 1 UI/dl respectivamente, no obstante, el nivel de FVIII:C pasó de 5 UI/dl a 12 UI/dl a los 30 meses

postrasplante y clínicamente fue posible suspender definitivamente el tratamiento profiláctico con Haemate-P® que requería antes del trasplante. En los casos publicados por Schulman y cols. (13) y Ghinolfi y cols. (14) fue necesario mantener el tratamiento sustitutivo post-TH con concentrados de FvW/FVIII a la mitad de la dosis previa.

En los casos publicados de pacientes con EvW tipo 3 sometidos a TH se han reportado cortas supervivencias principalmente por recurrencia del VHC y/o por recidiva tumoral. Nuestro paciente con EvW tipo 3 falleció a los 63 meses del TH por recidiva de hepatocarcinoma.

El abordaje multidisciplinar del paciente resulta fundamental para realizar una adecuada selección de los candidatos a TH y minimizar el riesgo hemorrágico. Las dosis óptimas para alcanzar una correcta hemostasia y los intervalos de administración no se han concretado y varían significativamente entre los centros.

En conclusión, el TH cura la coagulopatía congénita en pacientes con enfermedad hepática terminal afectos de hemofilia A. La experiencia con el TH en pacientes con EvW tipo 3 es muy limitada. El resultado tras TH ha sido modestamente favorable desde el punto de vista biológico de la coagulopatía congénita, pero aporta un considerable beneficio clínico reflejado en un descenso de los episodios hemorrágicos.

AGRADECIMIENTOS

Rosa Cornudella Lacasa. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

BIBLIOGRAFÍA

- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14964-1
- Lewis JH, Bontempo FA, Spero JA, et al. Liver transplantation in a hemophiliac. *N Engl J Med* 1985;312(18):1189-90. DOI: 10.1056/NEJM198505023121812
- Jiménez-Yuste V, Canales M, Jara P, et al. Haemophilia A and chronic hepatopathy caused by extrahepatic biliary atresia: two congenital diseases cured by orthotopic liver transplantation. *Haemophilia* 1997;3(2):145-8. DOI: 10.1046/j.1365-2516.1997.00096.x
- Bowie EJ, Woods JE, Fass DN, et al. Liver transplantation in pigs with von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 1975;31(1):37-44. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1975.tb00829.x
- Mannucci PM, Federici A, Cattaneo M, et al. Liver transplantation in severe von Willebrand's disease. *Lancet* 1991;337:1105. DOI: 10.1016/0140-6736(91)91760-R
- Yokoyama S, Bartlett A, Dar FS, et al. Outcome of liver transplantation for haemophilia. *HPB (Oxf)* 2011;13(1):40-5. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00237.x
- Aznar JA, Marco A, Parra R, et al. Liver transplantation in Spanish haemophiliacs. *Haemophilia* 2012;18(1):e15-6. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02658.x
- Lambing A, Kuriakose P, Kachalsky E. Liver transplantation in the haemophilia patient. *Haemophilia* 2012;18(2):300-3. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02631.x

9. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000;110(3):715-20. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02226.x
10. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. European Haemophilia Therapy Standardisation Board. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009;15(3):639-58. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01950.x
11. Meijer K, Haagsma EB. HCV-related liver cancer in people with haemophilia. *Haemophilia* 2012;18(1):17-24. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02575.x
12. Lechler E, Stippel D. Liver transplantation in a patient with severe von Willebrand disease type 3: levels of von Willebrand factor following transplantation. En: Scharrer I, Schramm W (eds.). 31st Hemophilia Symposium Hamburg 2000. Berlin, Heidelberg: Springer; 2002. pp. 210-5.
13. Schulman S, Ericzon BG, Eleborg L. Modification of von Willebrand disease after liver transplantation. *Thromb Haemost* 2001;86:1588-9.
14. Ghinolfi D, Cecconi N, Molinari AC, et al. Liver transplantation in type III von Willebrand disease. *Am J Transplant* 2016;16(6):1936-7. DOI: 10.1111/ajt.13642