

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

SIDA y hemofilia en Pediatría: a propósito de un caso

Dra. Ida González Núñez,¹ Dr. Manuel Díaz Jidy² y Dr. Jorge Pérez Ávila³

RESUMEN

Se reportó un escolar de 12 años de edad, blanco con el diagnóstico de hemofilia A grado III desde los 2 meses de nacido, por lo cual ha recibido innumerables transfusiones de crioprecipitado y varias de sangre. En 1999 se le diagnosticó una hepatitis C y a finales del 2000, infección por el virus de inmunodeficiencia humana, ambos con mucha probabilidad de haber sido adquiridos por las transfusiones de sangre y hemoderivados recibidas. Por los estudios inmunológicos realizados se corroboraron cifras de linfocitos TCD4 muy bajas (4 %) con 54 células/mm³, por lo que clasifica como SIDA, grupo B-3, según clasificación del *Centers for Disease Control* (CDC) de Atlanta de 1994 y se le indica tratamiento antirretroviral con triterapia (d4T, 3TC y Nelfinavir). Se presentó este caso para alertar los cuidados que se deben tener en cuenta al prescribir tratamiento con antivirales e inhibidores de proteasas para el SIDA, en los casos pediátricos con el diagnóstico de hemofilia, porque algunos de estos medicamentos pueden producir episodios de sangrado espontáneo.

DeCS: HEMOFILIA A/genética; HEPATITIS C; SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA/transmisión; TRANSFUSION SANGUINEA/efectos adversos; NIÑO.

La hemofilia es una diátesis hemorrágica congénita que se caracteriza por una tendencia al sangramiento, que en su modalidad más severa se presenta desde épocas tempranas de la vida.

Existen 3 tipos de hemofilia que son causadas por defectos de distintos factores de la coagulación:

Hemofilia A: hemofilia por defecto del factor VIII (hemofilia clásica).

Hemofilia B: hemofilia por defecto del factor IX (enfermedad de Christmas: PTC).

Hemofilia C: hemofilia por defecto del factor XI (PTA).

Tanto la hemofilia A como la B se heredan con carácter recesivo ligado al sexo y son indistinguibles desde el punto de vista clínico. La hemofilia C se hereda con carácter recesivo autosómico y es menos frecuente que las hemofilias A y B.

Se debe tener en cuenta que en 30 % de los casos aproximadamente, no hay antecedentes familiares. De 75 a 80 % de todos los casos de hemofilia corresponden a la hemofilia A, que se debe a un gen defectuoso situado en el cromosoma X.

Recientemente, se ha logrado más exactitud en la identificación de la mujer portadora y del feto afectado. Los métodos utilizados para el análisis genético de la hemofilia A están basados en la detección de las variaciones de la secuencia de ADN en el gen o en sus proximidades. Un niño varón afectado y su madre heterocigota permiten definir el o los defectos. Las muestras fetales se pueden obtener del ADN extraído de las vellosidades coriales (8-11 semanas) o de las células aspiradas mediante amniocentesis (segundo trimestre). Para la detección de portadoras y el diagnóstico prenatal se suele aplicar una combinación de métodos basados en el ADN y de

¹ Especialista de II Grado en Pediatría. Investigadora Auxiliar.

² Especialista de II Grado en Medicina Interna. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar.

³ Especialista de II Grado en Farmacología Clínica. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar.

análisis de la actividad del factor VIII. Sin embargo, se ha calculado hoy día que de 6 a 20 % de las mujeres son clasificadas erróneamente.

La hemofilia A es alrededor de 5 veces más frecuente que la hemofilia B. La severidad de las manifestaciones clínicas está en relación directa con la magnitud del déficit; los pacientes con menos de 1 % (1 unidad/dL) de actividad del factor, se consideran severos, entre 1-5 % (1-5 unidades/dL) moderados y más de 5 % (6-30 % unidades/dL) ligeros. La intensidad del trastorno tiene tendencia a ser constante dentro de cada familia.

La clasificación en grados de severidad está basada fundamentalmente en la incidencia de sangramientos espontáneos. Los pacientes clasificados como severos presentan sangramientos frecuentes, los clasificados como moderados sangramientos infrecuentes y los clasificados como ligeros es muy raro que presenten sangramientos espontáneos.

Las manifestaciones hemorrágicas se presentan en forma de grandes equimosis, sangramientos musculares, articulares y hemorragias viscerales. La hemorragia intraperitoneal y del psoas ilíaco suele plantear el diagnóstico diferencial con un abdomen agudo; las epistaxis no son frecuentes en estos casos. Las hemorragias más frecuentes y características son las hemartrosis

Se observan hemorragias en codos, rodillas y tobillos que producen dolor, hinchazón y limitaciones de los movimientos articulares; pueden estar provocadas por traumatismos relativamente pequeños, pero muchas veces son, en apariencia, espontáneas. Las hemorragias repetidas pueden producir alteraciones degenerativas, con osteoporosis, atrofia muscular y por último una articulación fija e inutilizable. La hematuria espontánea es una complicación alarmante pero no suele ser grave. Las hemorragias intracraneales y las del interior del cuello constituyen urgencias que ponen la vida en peligro.

Los casos leves que tienen una actividad del factor mayor que 5 % no presentan síntomas espontáneos, solo sufren hemorragias prolongadas cuando se someten a una extracción dentaria o a una intervención quirúrgica.¹⁻⁴

En cuanto al tratamiento antirretroviral en los pacientes con VIH/SIDA, existen actualmente catorce fármacos aprobados para tratar esta

infección, *los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos*: AZT (Zidovudina), Didanosina (ddi), Zalcitabina (ddc), Lamivudina (3TC), Estavudina (d4T), Abacavir y Adefovir. *Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido*: Nevirapina (Viramune), Delavirdina (Rescriptor), y Efavirenz (Sustiva). *Los inhibidores de las proteasas*: Saquinavir (Invirase), Ritonavir (Norvir), Indinavir (Crixivan) y el Nelfinavir.

Cuando se escoge una combinación se debe tener en cuenta la sinergia, el perfil de resistencia y las toxicidades; así como la tolerabilidad de los medicamentos por parte del paciente. En los casos pediátricos se debe tener en cuenta además, que en algunos de estos medicamentos no está estipulado su uso en niños y si se trata de niños pequeños que no saben ingerir tabletas o cápsulas, ofrecerles un tratamiento efectivo con buena tolerabilidad y adherencia a este.⁵

PRESENTACIÓN DEL CASO

Escolar de 12 años de edad con el diagnóstico de hemofilia A desde los 2 meses de nacido, sin constatare antecedentes familiares. Fue estudiado en el Instituto de Hematología, que radica en el Hospital Pediátrico "William Soler", donde se corroboró que se trataba de uno de los casos esporádicos de hemofilia con nuevas mutaciones, sin antecedentes familiares. Por su evolución tórpida, clasifica como hemofilia A grado III, porque había sido ingresado en múltiples ocasiones por la gravedad de las manifestaciones clínicas debido a las hemartrosis espontáneas frecuentes que presentaba en hombros y rodilla; que incluso en la rodilla derecha hubo necesidad de realizarle una artroscopia, la cual dejó como secuela limitación de los movimientos y deformidad a ese nivel.

En 1999, por causa de las múltiples transfusiones recibidas en el estudio de los marcadores de hepatitis, se le hizo el diagnóstico de hepatitis C. Posterior a esto en diciembre de 2000, comienza con un síndrome febril prolongado, un cuadro diarreico con gran pérdida de peso, adenopatías cervicales e inguinales, candidiasis orofaríngeas rebeldes al tratamiento habitual y hepatoesplenomegalia, por lo que se sospecha en una infección

por el VIH, de la cual se corrobora el diagnóstico por los análisis realizados (Elisa, *western blot* y reacción en cadena de la polimerasa para el VIH-1).

Por esta razón, es remitido al Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) donde se ingresa y se estudia. Desde el punto de vista inmunológico se le constatan cifras de linfocitos TCD4 muy bajas para su edad y por su cuadro clínico clasifica como SIDA según clasificación del CDC de Atlanta de 1994 en el grupo B-3⁶ y se decide comenzar tratamiento con triterapia (d4T-3TC y Nelfinavir).

DISCUSIÓN

La mayor incidencia de los casos de hemofilia corresponde a la hemofilia A, como lo es este caso.

En esta situación y sobre todo los casos severos como este paciente, por tener menos de 1 % de actividad del factor, necesitan transfusión de hemoderivados frecuentemente. Se está consciente que aunque se le hacen estudios de la detección de anticuerpos al virus de la hepatitis B (VHB), al virus de la hepatitis C (VHC) y al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), a la sangre de los donantes para evitar cualquier tipo de enfermedad que se pueda transmitir por esta vía, es posible que esto ocurra, ya sea por pruebas que den como resultado falsos negativos, como puede ocurrir en la transmisión del VIH, que si el donante está en lo que se denomina período de ventana, en que aún no existe la suficiente cantidad de anticuerpos circulantes en sangre por estar la infección en estadios iniciales que puedan ser captados por la prueba realizada, da como resultado un falso negativo. Al recibir el receptor esa sangre o algún derivado de esta, es infectado con el VIH o cualquiera de estas enfermedades, como los autores de este trabajo piensan le sucedió a este caso, que desafortunadamente también fue infectado con el VHC por esta vía.⁷

La hepatitis C puede no mostrar ningún síntoma al principio de la infección, pero puede causar daño serio al hígado luego de un período de silencio de 10 ó 15 años después de la infección inicial.

En este trabajo se discutió un niño hemofílico A severo, portador de una hepatitis C, una inmunodepresión severa por la infección del VIH

en estadio SIDA; adquiridas muy probablemente estas 2 últimas enfermedades por las transfusiones recibidas como tratamiento de su patología de base.

Según un reporte publicado en el *Journal Infectious Diseases* en marzo de 2001, hacen referencia que los pacientes hemofílicos coinfectados con el VIH y el VHC parecen progresar más rápido hacia una cirrosis hepática, que los pacientes hemofílicos solo coinfectados con el VHC. Los investigadores refieren que el mecanismo por el cual la infección del VIH puede aumentar el riesgo de progresión de la hepatitis C en los hemofílicos hacia la cirrosis hepática es incierto. Ellos sugieren que el VIH puede limitar la respuesta inmune del VHC o puede activar citocinas que promueven la proliferación de hepatocitos y la fibrosis, aunque este caso que se discutió aún no había presentado en su evolución tanto clínica como humoralmente, signos de cirrosis.⁸

Como este paciente se encontraba en estadio SIDA, alcanzaba los criterios para comenzar con tratamiento antirretroviral; pero en los hemofílicos antes de indicar este tipo de tratamiento hay que tener presente que existen algunos de estos medicamentos, como los inhibidores de proteasas como el Saquinavir (Invirase), el Ritonavir (Norvir), y el Indinavir (Crixivan) que pueden inducir trastornos hemorrágicos, que producen sangramientos espontáneos y otros inhibidores de la reverso transcriptasa, nucleósidos como el AZT (Zidovudina) y el ddc (Hivid) trastornos hematólogicos como anemia y granulocitopenia, por lo que no está indicado administrarlos en este tipo de pacientes.

Tener en cuenta también que hay medicamentos que se usan en el tratamiento del VIH que no está aún estipulado su uso en niños como el Rescriptor (Delavirdina), y otros que aunque está autorizado su uso en niños no tienen soluciones en jarabe para los niños pequeños que no saben ingerir tabletas o cápsulas como el Indinavir (Crixivan) y el Saquinavir (Invirase).^{9,10}

En este paciente, teniendo en cuenta lo anterior, se podían hacer las combinaciones siguientes: d4T + 3TC + Nelfinavir, d4T + 3TC + Nevirapina (Viramune), d4T+3TC+ Efavirenz (Sustiva), d4T + 3TC + ddI (Hivid o Didanosina).

De acuerdo con las características del paciente y los recursos disponibles se le instauró tratamiento con la tríada d4T+3TC+ Nelfinavir. El d4T se le puso a la dosis: 1 mg/kg/12 h, el 3TC a: 4 mg/kg/12 h y el Nelfinavir a: 30 mg/kg/8 h. A los 6 meses, en el chequeo correspondiente para valorar por su evolución la respuesta al tratamiento y en la subpoblación linfocitaria, los CD4 aumentaron de 4 a 11 % y las células totales de 54 células/mL a 396 células/mL, esto indicó que había respondido favorablemente al tratamiento con la triterapia, teniendo en cuenta además que si se le hubiera podido realizar la carga viral tendría más peso esta valoración, pero aún no se cuenta con los medios para realizarla. Por otro lado, en este período de tiempo el niño había tenido que ingresar en el centro en 3 ocasiones por sangramientos debido a su hemofilia (hemartrosis del hombro, del tobillo y la rodilla derecha).

Se describe que en los tratamientos con terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART) en pacientes coinfectados con el VIH y el VHC, esta terapia elimina el VHC en 7 % de los casos.

Hoy día se están haciendo estudios para determinar cómo se puede tratar exitosamente con combinaciones de terapia, el VHC (Interferón + Ribavirin) y regímenes de terapia contra el VIH.¹¹

Lo importante de este trabajo es que orienta al pediatra en cómo proceder adecuadamente en el tratamiento ante un paciente en edad pediátrica, hemofílico como enfermedad de base y al que además se le adicione una infección por hepatitis C con una infección por VIH/ SIDA. Este es uno de los pocos casos descritos en niños en la literatura revisada.

SUMMARY

It is reported the case of a 12-year-old white school boy with diagnosis of degree III hemophilia A since he was 2 months old that had received innumerable transfusions of cryoprecipitate and several of blood. In 1999, he was diagnosed hepatitis C and, at the end of 2000, HIV infection. There was a high possibility of having acquired them both by the blood and hemoderivative transfusions received. As very low figures of TCD4 lymphocytes

(4 %) with 54 cells/mm³ were corroborated on conducting immunological studies, it was classified as group B-3 AIDS, according to the classification established by the CDC of Atlanta, in 1994. He was indicated antiretroviral treatment with tritherapy (d4T, 3TC and Nelfinavir). This case was reported to call the attention of doctors at the time of indicating treatment with antivirals or protease-inhibitors to fight AIDS in pediatric cases with diagnosis of hemophilia, since some of them may cause spontaneous bleeding episodes.

Subject headings: HEMOPHILIA A/genetics; HEPATITIS C; ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME/transmission; BLOOD TRANSFUSION/adverse effects, CHILD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoyer LW: Hemophilia A. N Engl J Med 1994;(3):330-8
2. Hilgartner MW, Pochedly C ed. Hemophilia in the child and adult, 3.ed. New York:Raven Press,1989.
3. Kogan SC, Doherty M, Gitschier J. An improved method for prenatal diagnosis of genetic diseases by analysis of amplified DNA sequences. Application to hemophilia A. N Engl 1989: J Med 317:985.
4. Behrman RE, Kliegman RM, Harbin AM. Tratado de Pediatría.15.ed. Ciudad de La Habana:Editorial Ciencias Médicas: 1996. p. 1779-82.
5. Phair John P, Murphy Robert L. Tratamiento antirretroviral. En: Actualización diagnóstica y terapéutica en las infecciones por VIH/SIDA. Barcelona:Ediciones Doyma.1999. p. 37-77.
6. MMWR. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. Morb Mort Wkly Rep1994;43(RR-12):1-7.
7. Uribe Zúñiga P, Ponce de León Rosales S. Patogénesis e Historia Natural de la Infección En: Guía para la Atención Médica de Pacientes con Infección por VIH/SIDA en Consulta Externa y Hospitales.4.ed. México:Conasida. 2000. p.27-31.
8. Westport CT. HIV may accelerate progression of HCV disease in hemophiliacs. J Infect Dis 2001;183:1112-5.
9. Guash Fortuny C. Tratamiento antirretroviral: Actualización. En: Español T, Ruiz I, Coordinadores. Cuarta Jornada de Tratamiento antirretroviral en Pediatría. Barcelona: Springer-Verlag, 2001;73-106.
10. Bertrán Sanges JM, Ciria Calaria L, Clemente Pollan J, de José Gómez MI, Fortuny Guasch C, García Martín FJ *et al.* Manual práctico de la infección por VIH en el niño. Antirretrovirales 2.ed. Barcelona:Prouns Science, 2000: 397-435.
11. Cohen AJ. When HIV and HCV cohabite. GMHC Treatments Issue 1999; 13(4):12-7.

Recibido: 25 de septiembre de 2001. Aprobado: 18 de julio de 2002.

Dra. *Ida González Núñez*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Autopista Novia del Mediodía, km 6 ½, La Lisa, Apartado Postal 601. Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: ciipk@ipk.sld.cu