

OBSERVACIONES SOBRE EL DIAGNOSTICO DE LAS ENFERMEDADES HEMORRAGICAS HEREDITARIAS¹

DR. SAMUEL DORANTES-MESA²

En 15 años se han estudiado 203 pacientes con enfermedades hemorrágicas hereditarias, que se pueden clasificar en 3 grupos: 1. Enfermedades con una alteración constante. 2. Enfermedades con una alteración de carácter variable y 3. Enfermedades hereditarias complejas con una alteración de la hemostasis. Se analizan en el trabajo las características que permiten establecer la existencia de una condición hemorrágica, aquellas que permiten pensar en carácter hereditario y las que inclinan hacia alguna alteración en especial de la hemostasis. Se comentan las pruebas de laboratorio útiles y se describe un método para conservar muestras de plasmas y sueros anormales. Se presenta una entidad que se caracteriza por tiempo de sangrado prolongado y variación periódica de la concentración de factor VIII y finalmente, dentro del grupo de entidades complejas, se señala por una parte la existencia de alteraciones de la hemostasis en ataxia-teleangiectasia y por otra la existencia de una forma atenuada de síndrome de Wiscott-Aldrich. (GAC. MED. MÉX. 98: 1548, 1968).

EN EL ESTUDIO de 203 pacientes con enfermedades hemorrágicas hereditarias, llevado a cabo en el Laboratorio de Investigación de Hematología del Hospital, se han encontrado las siguientes situaciones: Grupo 1. Enfermedades hemorrágicas hereditarias en las cuales, una alteración constante en la hemostasis ha constituido la única anormalidad

de carácter genético. Son con mucho las más importantes por su frecuencia, dado que constituyen el 97.2% de los casos observados. Grupo 2. Enfermedades hereditarias cuya única alteración está constituida sólo por la alteración de la hemostasis, pero ésta tiene carácter variable, habiéndola encontrado de carácter cíclico en 2 pacientes. Comprende sólo el 0.9% de los pacientes estudiados y Grupo 3. Enfermedades hereditarias en las cuales la alteración de la hemostasis forma parte de un conjunto de al-

¹ Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 6 de noviembre de 1968.

² Académico numerario. Hospital Infantil de México.

teraciones, siendo a veces muy prominente en el cuadro clínico y en otras sólo descubrible por estudio intencional en el laboratorio; tienen también poca trascendencia desde el punto de vista de su frecuencia, porque sólo se han encontrado en el 1.9% de los enfermos.

Estas tres situaciones tienen en su diagnóstico aspectos en común por una parte y aspectos particulares por otra.

1. *Consideración de los aspectos diagnósticos en común y diagnóstico del grupo 1.*

Es común a las 3 situaciones mencionadas la decisión de si un paciente sangra por una condición hemorrágica o si sangra por una lesión local. Como resultado de una revisión realizada en 1964¹ se encontró por una parte, que todos los pacientes con enfermedades hemorrágicas hereditarias tenían como característica el que la presentación, la magnitud o la persistencia de la hemorragia no guardaban una proporción adecuada a la situación local a la que pudiera atribuirse el sangrado; en algunos enfermos no existía traumatismo aparente; en otros se consideró que la magnitud de la lesión no justificaba la presentación de la hemorragia o que si justificaba su presentación, el paciente estaba perdiendo más sangre que la que era de esperarse por la magnitud de la herida o en otros casos llamó la atención lo prolongado del sangrado. Por otra parte, se encontró que el 90% de los pacientes con enfermedad hemorrágica hereditaria presentaban localización múltiple del sangrado.

También es común a toda condición

hemorrágica, el decidir si se trata de una condición hemorrágica hereditaria o de una situación adquirida. En la serie mencionada, se encontraron 4 datos en favor de que la alteración era hereditaria: a) Antecedentes familiares positivos en el 60% de los enfermos b) Iniciación en la lactancia en el 77% de los pacientes. c) Ausencia de una enfermedad primaria de las que son capaces de ocasionar una condición hemorrágica secundaria, tales como diarrea prolongada, insuficiencia biliar, lesión hepática severa, administración de antibióticos o de drogas, enfermedades del sistema inmunitario y proceso infeccioso severo. d) Aunque la alteración sea variable, la historia cuidadosa mostró su persistencia a lo largo de la vida del paciente.

La alteración de la hemostasis puede localizarse en los vasos, en las plaquetas o en los factores de la coagulación. En los 203 pacientes, se encontraron los datos siguientes que permitían una orientación sobre cual es la alteración de la hemostasis presente en un paciente determinado: a) En 16 pacientes los familiares señalaron la presencia de puntos hemorrágicos finos como una manifestación prominente en el cuadro del enfermo (dato que se corroboró por la exploración); 13 de estos enfermos tenían alteración funcional de plaquetas y 3 plaquetopenia como parte de síndrome de Wiskott-Aldrich; nunca se ha encontrado punteado hemorrágico en enfermos con defecto de la coagulación y sólo muy escasos, en forma ocasional, en el curso de varias exploraciones en 2 de 11 pacientes con pseudohefilia.

b) Se encontró hemartrosis en el 47% de los niños con defecto en la coagulación; en cambio, nunca se ha encontrado esta manifestación en los enfermos con pseudohemofilia o con alteraciones plaquetarias. c) Con cierta frecuencia los enfermos con defecto en la coagulación presentaron hemorragias profundas de magnitud importante en tejido conjuntivo y muscular. Estas colecciones sanguíneas no se observaron en las otras enfermedades hemorrágicas hereditarias. d) Es importante considerar en el diagnóstico diferencial la frecuencia relativa de las distintas entidades, según puede observarse en la Tabla 1.

e) Por último, debe señalarse la importancia del sexo en el diagnóstico diferencial. Como la mayor parte de los defectos de coagulación corresponden a las 2 formas de hemofilia (que se transmiten como carácter ligado al cromosoma X) y apenas un 3.6% de los pacientes tienen defectos de coagulación que se transmiten como carácter recesivo somático, entre 173 pacientes con defectos de coagulación solamente se encontró una niña, por la cual, en una niña con cuadro clínico de enfermedad hemorrágica hereditaria, resulta rebuscado pensar en defecto de coagulación, siendo más lógico considerar la posibilidad de pseudohemofilia o de defecto plaquetario funcional.

En el estudio de los defectos de coagulación se observó que la prueba individualmente más útil era la generación de tromboplastina² que mostró anormalidad en todos los pacientes a excepción del caso con defecto de factor VII. En cambio, en el grupo de pseudohemofi-

lia y defecto plaquetario funcional, las pruebas más útiles fueron el tiempo de sangrado y el estudio de funciones plaquetarias.³

TABLA 1

ENFERMEDADES HEMORRÁGICAS
HEREDITARIAS ESTUDIADAS Y
SU FRECUENCIA RELATIVA

Enfermedad	Número de casos	Frecuencia relativa	
GRUPO 1			
Hemofilia clásica (defecto de factor VIII)	137 casos	67.4%	} 81.1%
Hemofilia Christmas (defecto de factor IX)	28 casos	13.7%	
Deficiencia de P.T.A. (factor XI)	4 casos	1.8%	} 3.6%
Deficiencia de factor X	3 casos	1.4%	
Deficiencia de Factor VII	1 caso	0.4%	
Pseudohemofilia	11 casos	5.4%	} 11.7%
Trombastenia	10 casos	4.9%	
Trombopatía	3 casos	1.4%	
GRUPO 2			
Sangrado prolongado con variación cíclica de factor VIII	2 casos	0.9%	
GRUPO 3			
Wiskott-Aldrich	3 casos	1.4%	} 1.9%
Defectos múltiples en ataxia-telean-giectasia	1 caso	0.4%	

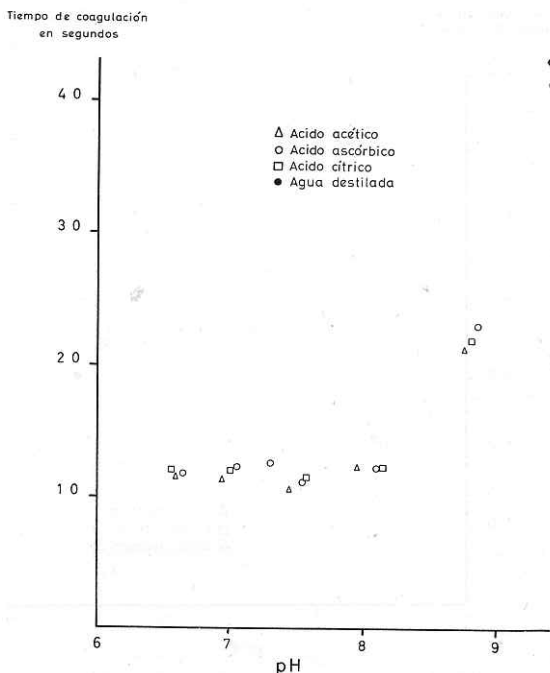


FIG. 1. Relación entre el pH de muestras de plasma normal desecado y reconstruido con soluciones ácidas de diferentes normalidades y sus tiempos de coagulación con trombina.

Utilización de plasma y suero desecados en el diagnóstico de los defectos de coagulación.

Tanto para propósitos de clasificación definitiva, como de dosificación del defecto de un factor de la coagulación se requiere plasma o suero de un paciente con defecto severo conocido. Por lo tanto, se consideró ideal disponer de un método que permitiera la conservación de plasma o sueros con defectos

específicos durante el tiempo más prolongado posible. Se consideró que tendría muchas ventajas almacenar plasmas o sueros en forma seca y se procedió a hacer un estudio general sobre el efecto de la desecación y de la reconstitución sobre los factores de la coagulación. Se encontró que el plasma normal desecado contenía 3.209% de agua residual (peso sobre peso). Al reconstruirlo con agua destilada se encontró

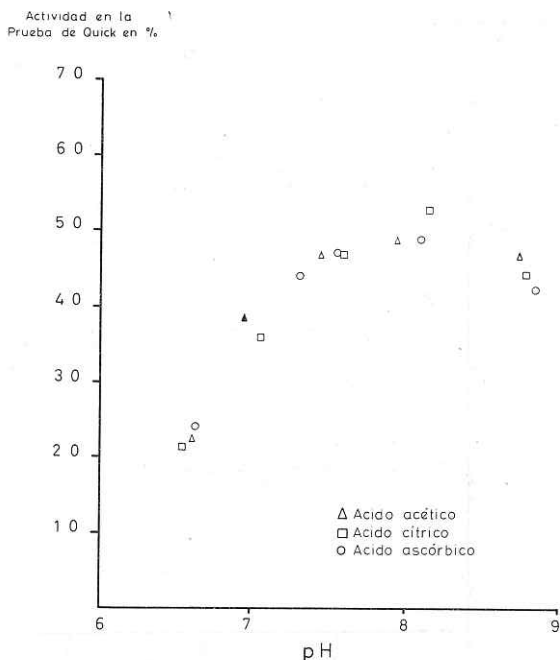


FIG. 2. Relación entre el pH de muestras de plasma normal desecado y reconstruido con soluciones ácidas de diferentes normalidades y su actividad en la prueba de Quick.

que tenía un pH de 9.08 que no se modificaba incluso durante varias horas dejando el plasma expuesto al aire libre en baño de hielo; se encontró también que el contenido en CO_2 era prácticamente de cero. Pensando que un pH tan elevado, podría modificar la cinética de varias reacciones que intervienen en la coagulación de la sangre o favorecer la desnaturalización de algunas proteínas, se decidió reconstruir plasma normal desecado con soluciones de 3

ácidos diferentes, variando su normalidad para obtener diferentes valores de pH. Como puede verse en las figuras 1, 2 y 3, se encontró que la alteración de la reacción entre trombina y fibrinógeno, la del tiempo de protrombina de Quick y la de la actividad de factor V, guardaban una relación evidente con el pH de las muestras reconstruidas de plasma normal. Trabajando bajo la hipótesis de que la congelación rápida, la desecación inmediata y la reconstitución

con una solución ácida adecuada permitían la conservación de la actividad normal de los factores de la coagulación, se hizo un estudio comparativo entre la actividad de plasma o suero nor-

con parafilm y tapón y finalmente su reconstitución con una solución 0.014 normal de ácido L-ascórbico, no determinaba modificación del tiempo de protrombina, alteración de la reacción fi-

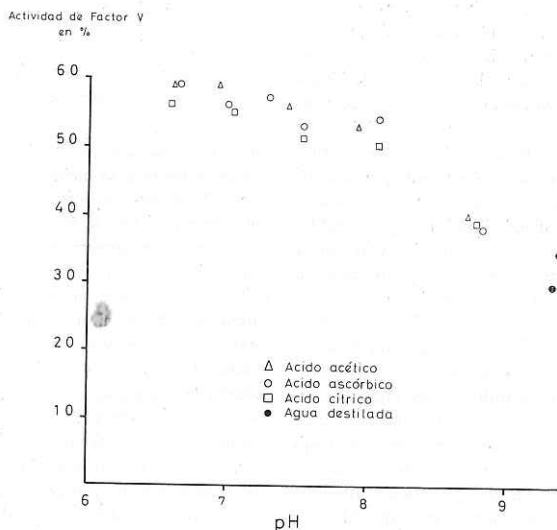


FIG. 3. Relación entre el pH de muestras de plasma normal desecado y reconstituido con soluciones ácidas de diferentes normalidades y la actividad del factor V.

mal desecado y reconstituido y la actividad del plasma o suero fresco de la misma persona, empleando diferentes pruebas de la coagulación y se encontró que la distribución del plasma o del suero en alícuotas de 0.5 ml., su congelación brusca en hielo seco, su desecación durante 20 horas con bomba Duo Seal Vacuum Pump, 0.0001 mm. Hg., su almacenamiento por periodos hasta de 7 meses a 4°C. después de cerrarlos

brinógeno-trombina, alteración de la actividad del factor V, ni tampoco de la actividad del factor VIII. Por tanto, se consideró como un método satisfactorio para conservar muestras de plasma o suero con deficiencias severas conocidas. Este método ha permitido la clasificación y la cuantificación de los defectos de coagulación, durante los últimos 8 años en nuestro hospital.

2. *Diagnóstico de enfermedades hemorrágicas hereditarias con una alteración variable*

Durante 6 años, un niño de sexo masculino, que ingresó al hospital por primera vez a los 2 años 2 meses de edad, constituyó un problema de diagnóstico, porque con una historia de epistaxis severas, de equimosis aisladas y de gingivorragias moderadas, se le encontraban como únicas alteraciones en el laboratorio, tiempo de sangrado variable y prueba de generación de tromboplastina algunas veces normal y otras veces claramente anormal. Finalmente, se estableció la hipótesis de que las variaciones observadas no eran sólo atribuibles a errores de laboratorio, sino que podían corresponder a una condición hemorrágica que tuviera como característica esa variación. Se sometió entonces a cuatro períodos de estudio, en los cuales se determinaba dos veces por semana, tiempo de sangrado, porcentaje de asas capilares anormales en el lecho ungueal y concentración de globulina antihemofílica. La alteración más notable, correspondió a esta última, ya que por ejemplo, en un período, los valores ascendieron progresivamente de 11.5% hasta 87% para descender nuevamente (Fig. 4); esta variación, excedió la del método empleado, aplicado a las alícuotas de una muestra patrón desecada que contenía 30% de globulina antihemofílica y que se medían al mismo tiempo que la muestra del paciente. Se encontró que los valores máximos estaban separados por períodos de 3 semanas. Cuando se aplicó este método de estudio a otros 6 pacientes con diag-

nóstico previo de pseudohemofilia se encontró una niña con el mismo patrón de variación. Como en un quinto período de estudio del paciente original, la variación cíclica fue menos marcada, se decidió verificar estos resultados con otros métodos de estudio.

3. *Diagnóstico de enfermedades hereditarias con alteración de la hemostasis y otras anomalías*

Se ha tenido la oportunidad de estudiar en nuestro grupo, 2 ejemplos importantes de esta situación:

a) *Síndrome de Wiscott-Aldrich*.⁴⁻⁵

En contraposición a la forma clásica de esta entidad, integrada por púrpura trombocitopénica, mayor susceptibilidad a infecciones, disminución de iso-aglutininas a y b, disminución de inmunoglobulina M, y eczema,⁴⁻⁶ Alvarez, Dorantes, Toro y Bello, basándose en el estudio de 2 pacientes y su familia, han propuesto la existencia de una forma atenuada de la enfermedad, caracterizada por púrpura trombocitopénica como manifestación cardinal, que se transmite como carácter ligado al sexo, y presenta también disminución de inmunoglobulina M. Encontraron baja de factor plaquetario 3 e historia dudosa sobre infecciones y eczema; la trascendencia de esta forma radica en que alrededor de dos terceras partes de los pacientes informados en la literatura, que pueden corresponder a esta forma, han muerto por infección en los meses siguientes a la esplenectomía.⁷⁻⁹

b) Sangrado en ataxia-teleangiectasia. Esta es una entidad con 3 manifestaciones cardinales: 1. Ataxia cerebelosa progresiva. 2. Alteraciones vasculares

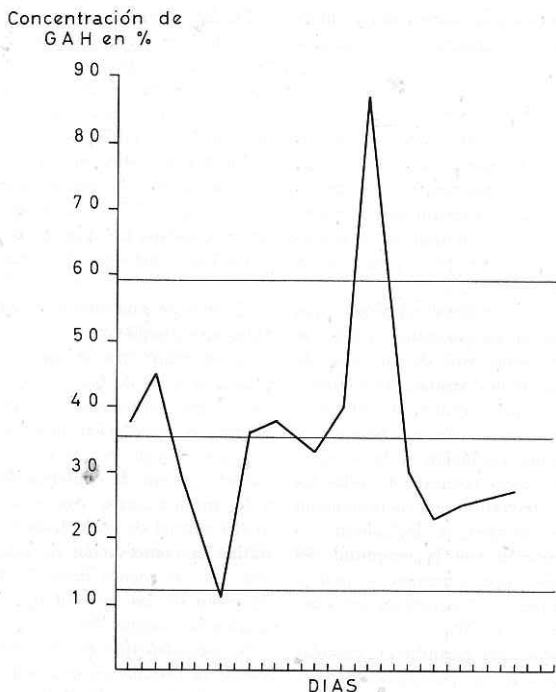


FIG. 4. Dosificaciones sucesivas de globulina antihemofílica, en un paciente que mostró en este período de estudio, ascenso progresivo primero y descenso después.

y 3. Suceptibilidad a infecciones. Se han descrito también 3 aspectos menos frecuentes: 1. Desarrollo en aproximadamente 10% de los enfermos de procesos proliferativos malignos. 2. Alteraciones endocrinas y metabólicas y 3. En forma aislada diversas anomalías congénitas.¹⁰⁻¹² Recientemente Dorantes, Pérez, Molina y Toro¹² describieron en un enfermo con esta entidad, enterorragias y epistaxis, y demostraron anomalías vas-

culares, defecto leve de factor IX y alteraciones funcionales de las plaquetas. La revisión de la literatura mostró hemorragias en 10 de 128 pacientes con ataxia-teleangiectasia; en 7 de éstos no existía aparentemente una patología local que pudiera explicarlas.

Alteraciones de la hemostasis semejantes a las encontradas en este paciente, se han descrito en forma aislada en pacientes con síndrome de Ehlers-Dan-

los, en osteogénesis imperfecta y enfermos con teleangiectasia hemorrágica hereditaria.¹³⁻¹⁸

CONCLUSIONES

Del estudio de 203 pacientes con enfermedades hemorrágicas hereditarias, se deduce que éstas, tienen como defecto básico, una alteración única y permanente de la hemostasis en la mayoría de los casos (97.2%), pero que en un pequeño porcentaje (0.9%) la alteración es de carácter variable y que en el resto de los pacientes (1.9%) la alteración forma parte de un grupo de anormalidades que afectan otros tejidos.

Los datos que permitieron postular la existencia de una condición hemorrágica en contra distinción a hemorragia por lesión local, fueron: en todos los pacientes, sangrado fuera de proporción en su presentación, su intensidad y/o en su duración con la magnitud del traumatismo aparentemente causal y multiplicidad de las manifestaciones hemorrágicas en el 90%.

Los datos que permitieron postular la existencia de un padecimiento hereditario, fueron: Antecedentes familiares positivos en el 60%. Iniciación en la lactancia en el 67%. En todos los pacientes se observó persistencia de la condición y ausencia de enfermedad primaria.

En enfermedades hemorrágicas hereditarias, la presencia de puntos hemorrágicos como aspecto prominente, sólo se observó en trombostenia, en trombopatía y en síndrome de Wiskott-Aldrich; en cambio, las hemartrosis y las colecciones profundas sólo se encontraron en defectos de la coagulación.

De las diferencias tan notables en frecuencia relativa, se deduce la importancia de tenerlas en cuenta en el diagnóstico diferencial. Por otra parte, se hizo notar la rareza de los defectos de la coagulación en niñas.

En el diagnóstico de los defectos de la coagulación la prueba individualmente más útil fue la generación de tromboplastina. En el grupo de pseudohemofilia y defectos plaquetarios funcionales, las pruebas más útiles fueron el tiempo de sangrado y el estudio de funciones plaquetarias.

Se encontró que la distribución de plasma o suero de pacientes con defectos severos conocidos, en alícuotas de 0.5 ml., la congelación inmediata de las muestras en hielo seco, su desecación durante 24 horas, la conservación a 4°C y la reconstrucción con una solución 0.014 normal de ácido L-ascórbico permitían la conservación de estas muestras, por lo menos hasta 7 meses, sin deterioro de los factores que intervienen en la coagulación.

Se encontró que en el 0.9% de los casos, su estudio en una sesión de laboratorio, no permite llegar a diagnóstico sino que es necesario un estudio repetido a intervalos, dado el carácter variable de la anormalidad.

Hay enfermedades hereditarias como el síndrome de Ehlers-Danlos, la osteogénesis imperfecta, la teleangiectasia hemorrágica familiar y la ataxia-teleangiectasia en la que existen trastornos de la hemostasis, descubribles en unos casos, sólo por estudio intencionado.

El autor y sus colaboradores han propuesto la existencia de una forma atenuada del síndrome de Wiskott-Al-

drich que es necesario considerar en todo varón con púrpura trombocitopénica antes de practicar esplenectomía.

SUMMARY

During the past fifteen years, 203 patients with hereditary hemorrhagic diseases have been studied by the author's group. They have been classified into three groups according to the constancy or variability of the abnormalities, or to the existence of a complex disease with abnormal hemostasis. The criteria for diagnosis of a hemorrhagic disease, of its hereditary character or of a special alteration in hemostasis are analyzed. Laboratory tests and an original procedure for conservation of specimens of abnormal sera or plasmas are described. Three new entities observed by the author are presented: a periodic variation in concentration of factor VIII, with prolonged bleeding time; hemostatic abnormalities in ataxia-telangiectasia; and an attenuated form of Wiskott-Aldrich syndrome.

REFERENCIAS

1. Dorantes, S.: *Aspectos clínicos del diagnóstico de las enfermedades hemorrágicas congénitas*. Libro conmemorativo del Primer Centenario de la Academia Nacional de Medicina. México. 1964. Tomo 2, p. 185.
2. Biggs, R. y Douglas, A. S.: *The thromboplastin generation test*. J. Clin. Path. 6: 23, 1953.
3. Toro, A.; Arias, J.; Dorantes, S.; Soto, R. y Barrón, I.: *Trombastenia y pseudohemofilia*. Bol. med. Hosp. infant. (Méx.) 18: 131, 1961.
4. Wiskott, A.: *Familiärer angeborener Morbus Weslhoff*. Mschr. Kinderheilk. 68: 212, 1937.
5. Aldrich, R. A.; Steinberg, A. G. y Campbell, D. C.: *Pedigree demon-*

strating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. Pediatrics 13: 133, 1954.

6. Palmgren, B. y Lindberg, T.: *Immunological studies in Wiskott-Aldrich syndrome*. Acta Paediat. Suppl. 146: 116, 1963.
7. Alvarez, C.; Dorantes, S.; Toro, A. y Bello, A.: *Forma atenuada del síndrome de Wiskott-Aldrich y su trascendencia en la decisión de esplenectomía*. En prensa.
8. Schaar, F. E.: *Familial idiopathic thrombocytopenic purpura*. J. Ped. 62: 546, 1963.
9. Vestermark, B. y Vestermark, S.: *Familial sex-linked thrombocytopenia*. Acta Paediat. 53: 365, 1964.
10. Louis-Bar: *Sur un Syndrome progressif comprenant des télangiectasies capillaires cutanées et conjonctivales symétriques, a disposition naevoide et des troubles cérébelleux*. Confinia neurol. 4: 32, 1941.
11. Boder, E. y Sedgwick, R. P.: *Ataxia-Telangiectasia. A familial syndrome of progressive cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia and frequent pulmonary infection*. Univ. South California M. Bull. 9: 15, 1957.
12. Dorantes, S.; Pérez, C.; Molina, B. y Toro, A.: *Sangrado en ataxia-telangiectasia. Un aspecto de la enfermedad previamente no estudiado*. Bol. Med. Hosp. Inf. (Méx.) 25: 161, 1968.
13. Smith, H. D. y Hornisher, C. J.: *Ehlers-Danlos syndrome*. U.S. Armed Forces Med. J. 5: 1673, 1954.
14. Frick, P. G. y Krafchuk, J. D.: *Studies of hemostasis in the Ehlers-Danlos syndrome*. J. Invest. Derm. 26: 453, 1956.
15. Lisker, R.; Noguero, A. y Sánchez Medal, L.: *Plasma thromboplastin component deficiency in the Ehlers-Danlos syndrome*. Ann. Int. Med. 53: 388, 1960.
16. Gautier, P. y Guinard-Daniol, J.: *Un cas de maladie de Lobstein associée à une thrombasthenie héréditaire et familiale de Glanzmann*. Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. de Paris. 68: 577, 1952.
17. Siegel, B. M.; Friedman, I. A. y Schwartz, S. O.: *Hemorrhagic disease in osteogenesis imperfecta*. Am. J. Med. 22: 315, 1957.
18. Muckle, T. J.: *Low in-vivo adhesive platelet count in hereditary haemorrhagic telangiectasia*. Lancet. ii: 880, 1964.