

PSEUDOHEMOFILIA

— **Dr. Manuel León L.**

Profesor de Hematología de la
Universidad del Zulia.

La Pseudohemofilia probablemente es la enfermedad hemorrágica más discutida, sobre todo en los aspectos referentes a su defecto básico y patrón genético.

Después de la descripción de Willebrand (1) en 1926 sobre una enfermedad hemorrágica de carácter hereditario vista en personas procedentes de las islas Aaland, se creía que la alteración básica residía en un defecto vascular. El autor denominó el cuadro Pseudohemofilia, **por remedar** en sus manifestaciones a las vistas en hemofilia clásica, con la diferencia notable en estos casos de presentar un tiempo de sangría alargada y afectar ambos sexos. Más tarde Jurgens creyó haber encontrado un déficit funcional de plaquetas en los mismos pacientes, a partir de lo cual se empezó a designar la enfermedad como Tromboastenia Constitucional. Este componente trombo-asténico no ha sido verdaderamente ratificado (2) en cambio el defecto vascular fue confirmado al encontrarse tortuosidad y dilatación en los capilares del lecho ungueal (2 - 3 - 4 - 5). De todas formas los signos anatómicos no constituyen criterio obligado para hacer el diagnóstico. Jamra citado por Spurling (6) no encuentra diferencia significativa entre pacientes con pseudohemofilia y normales.

Hasta 1953 se definía la enfermedad de Willebrand como una afección hereditaria, no ligada al sexo, ocasionada por un defecto vascular y con tiempo de sangría alargado. Posteriormente Alexander y col. (7) Soulier y col. (8) llaman la atención sobre la presencia de un defecto plasmático, detectado por la prueba del consumo de protrombina en pacientes catalogados como Willebrand, anomalías registradas en reportes sucesivos (2 - 6 - 7 - 10 - 15). Pronto se demostró (11 - 12 - 13 - 14) que el factor deficitario era de globulina antihemofílica (AHg o factor VIII).

Como en todos los casos no logra objetivarse el doble defecto, se ha especulado la posibilidad de catalogar como entidades diferentes a los casos simples con tiempo de sangría alargado y los que presentan una combinación con déficit de AHG.

Así ha aparecido en diferentes publicaciones la siguiente clasificación:

Nº 1 enfermedad de Willebrand (III) o Pseudohemofilia A (17 - 20) con defecto vascular puro y transmitido con carácter autosómico y dominante.

2) Pseudohemofilia B (12 - 19) o Hemofilia vascular (15) con doble defecto y transmitida con carácter autosómico dominante (12 o recesiva (19).

Después del estudio de Cornu y col. (13) y de Pitney (16) cuyas investigaciones no confirmaron la presencia del mismo patrón en propósitos y familiares, observándose en algunos, tiempo de sangría alargado o prueba de lazo positiva en propósitos con doble defecto, encontrándose en otros, déficit de globulina antihemofílica con tiempo de sangría normal, la conclusión de estos trabajos no apoyan el criterio nosológico dualista, abonando hechos a favor de que se trate de una sola enfermedad cuyas características pueden resumirse: Un solo defecto genético capaz de producir la doble alteración, transmitida con carácter dominante, a través de cromosomas autosómicos, por lo tanto no ligada al sexo, siendo el gen de penetración y expresividad variable. Nilsson y col. (18) revisan algunos de los pacientes y familiares vistos por Willebrand, encontrando defectos dobles en muchos de ellos, hallazgos significativos de déficit de AHG en los casos originales, lo que no justifica ratificando lo emitido anteriormente, el separar como pseudohemofilia B según lo preconiza Singer y Ramot (12) o Hemofilia Vascular como la designa Shullman (15) a los casos que vienen siendo reportados desde 1953, y donde se consigue disminución de la globulina antihemofílica.

REPORTE DE CASOS

La enfermedad aún cuando no frecuente ha sido prácticamente reportada en casi todo el mundo. En América Latina se han observado casos en Chile (21) y Argentina (22); en nuestro país hasta estos momentos no hemos conseguido pruebas de su existencia.

Se estudiaron 2 casos aislados y 3 pacientes más de una sola familia. El estudio familiar en la que se refiere a pruebas de Laboratorio sólo se hizo en los progenitores de estos últimos. Los pacientes fueron vistos en el Centro de Investigación del Banco de Sangre, Dist. Federal y en el servicio de Hematología del Hospital Central. San Cristóbal.

MÉTODOS DE ESTUDIO

Tiempo de sangría. Método de Duke. Normal menos de 5 mins.
Tiempo de coagulación en vidrio. Lee-White. Normal 6 - 12 mins.
Prueba de Lazo durante 10 mins. con presión de 90 mm. de Hg.
Plaquetas según método de Damesheck (22).

Complejo Protrombínico según Quick (20) usando tromboplastina de cerebro humano.

Consumo de Protrombina (11) usando plasma absorbido como fuente de fibrinógeno. Normal. más de 30 seg.

Refracción del coágulo con valoración cualitativa a la hora.
Determinación del factor V utilizando plasma envejecido (24).
Factor VII según Owren Aas (25).

Fibrinógeno según Cullen Van Slide (20).

Generación de Tromboplastina por método de Biggs (11) utilizando cefalina extraída con cloroformo (26). Efecto Bridge, según Noureldin y Wilkinson (26).

Caso Nº 1: F.M.R. niña de catorce años, procedente del Edo. Táchira.

Fue vista por presentar grandes hematomas en muslos y brazos, desencadenados por traumas mínimos, a veces presentándose de una manera espontánea. Las hemorragias se inician desde la primera infancia, apareciendo periódicamente y a menudo se acompañaban de epistaxis y pérdidas genitales acíclicas. Poco tiempo antes de ser vista, presentó dolor abdominal intenso, siendo intervenida, encontrándose en el acto operatorio un apéndice hemorrágico. Al examen físico sólo se consiguió hematomas en muslos y brazos.

ANTECEDENTES IMPORTANTES: Una hermana que venía sufriendo de hemorragia en piel y mucosas, muere durante una profusa epistaxis. Resto de familiares negativos.

El estudio de coagulación demostró:

Tiempo de sangría: más de 10 minutos.

Tiempo de coagulación: 8 minutos.

Prueba de Lazo: +

Consumo de Protrombina a la hora: 70 seg.

Retracción del coágulo a la hora: + + +

Actividad Protrombínica: 81%

Plaquetas: 185.000 x mm³

Fibrinógeno: 220 mgs.

No se efectuó otra investigación para detectar defectos plasmáticos. No se hicieron pruebas de laboratorio en familiares.

Caso Nº 2: Niño de 3 años, J. Ch. Casi desde el nacimiento viene presentando hematomas espontáneos y erterorragias a repetición. No había antecedentes personales. Al examen sólo se encontró palidez moderada y equimosis en brazos y piernas.

ESTUDIO DE COAGULACIÓN

Tiempo de sangría: más de 10 min.

Tiempo de coagulación: 5 min.

Prueba de Lazo: 0.

Consumo de protrombina a la hora: 33 seg.

Retracción del coágulo a la hora: + + +

Plaquetas: 400.500.

Actividad protrombínica: 100%.

Factor V: 90%.

Factor VII: 100%.

Fibrinógeno: 197 mgs.

Otros: Hemoglobina: 6.2g. Microcitosis, hipocromía. Heces: amiba histolítica.

Igual que en el anterior no se practicaron otras pruebas más sensibles, para investigar defecto plasmático. No se hizo estudio familiar de Laboratorio.

Caso N° 3: MVCH. 7 años. Niña que ingresa por presentar profusa gingivorragia. 2 hermanos acusaban síntomas hemorrágicos.

Desde muy pequeña le han observado equimosis espontáneas y sangramiento prolongado a cortadas mínimas, a menudo acusa gingivorragia durante la dentición, la última de las cuales fue tan intensa que ameritó hospitalización, con frecuencia presenta epistaxis especialmente durante procesos catarrales. Al examen se notó palidez intensa, se veían algunas equimosis en brazos y sangramiento de encía procedente de un canino de arcada superior.

Antecedentes importantes: 2 hermanos acusan igual sintomatología.

Los resultados del estudio de coagulación se ven Tabla 1.

Otros: hemoglobina, 5.2 gr. Microcitosis, poiquilocitosis, hiprocomía. Orina, heces, tele de tórax normales.

La paciente fue medicada con transfusiones de sangre y plasma fresco y taponamiento de encías. Durante la estadía hubo alternativas de mejoría y recurrencias de gingivorragias. El cuadro hemorrágico no cedió sino después de extracción de pieza dentaria y taponamiento local. La prueba de Lazo y el consumo de protrombina mejoraron muy poco, casi permanecieron inalterables durante todo el tiempo.

Caso N° 4: A. Ch. Niña de 10 años (hermana de la anterior).

Vista con motivo de encuesta familiar. Se consiguió historia de hemorragias a repetición. Desde pequeña le notan equimosis espontáneas, en ocasiones localizadas, a veces múltiples. Epistaxis acompañando casi siempre a procesos catarrales.

A los 8 años de edad tuvo hemorragia lingual considerable, por mordedura, con duración de 4 días. Hace un año presentó tumefacción dolorosa en rodilla izquierda con impotencia funcional durante 3 meses y remisión completa. Desde hace un año nota pérdidas genitales, en pequeña cantidad, con duración de un día, no cíclicas. Al examen se mostró niña blanca, con nutrición y desarrollo normal. Se veía apenas una equimosis de 1 x 2 cm. en cada derecho.

El estudio de coagulación fue bastante parecido al del propósito, habiéndose observado también doble defecto. Tabla N° 1.

Un año después la paciente tuvo intensa gingivorragia ameritando hospitalización. En ese tiempo se encontraron equimosis diseminadas en brazos y piernas.

Hematomas en cara anterior del muslo izquierdo y hemorragia gingival de zona procedente de segundo incisivo. El estudio de coagulación ratificó los hallazgos anteriores. (Tabla 1).

OTROS EXÁMENES: Hemoglobina 14, 4 gr.: Hematócrito 43. Urea, Glicemia, Heces, Orina normales.

SEROLOGÍA: NO REACTIVA. Radio de tórax normal.

Fue medicada con plasma y sangre total y taponamiento local, sin ninguna mejoría del cuadro clínico; la hemorragia continuó de una manera intensa cayendo la hemoglobina a 10,75 gr. y el hematócrito a 36. El tiempo de sangría y consumo de protrombina continuaba igual. El sangramiento terminó cuando se efectuó limpieza y masaje de la encía seguida con taponamiento a base de cemento quirúrgico [Dr. J. Leal]. Posteriormente se extrajeron algunas piezas dentarias sin ninguna complicación.

Caso Nº 5: Ant. Ch. 5 años, varón (hermano de la anterior).

Se obtuvieron antecedentes de equimosis y epistaxis desde muy pequeño. Visto con motivo de la encuesta familiar sólo se observó equimosis de 1 x 1 cm. en flexura de codo derecho. El estudio de coagulación fue positivo para un doble defecto (Tabla 1).

Posteriormente ingresó con gingivorragia de escasa cuantía que cedió fácilmente al tratamiento local.

Estudio familiar: desde el punto de vista clínico, sólo se apreciaron equimosis pequeñas, periódicas en la madre. Padre clínicamente asintomático. Un tío materno ha sufrido de epistaxis, gingivorragia y hematomas. El resto como puede verse en la gráfica Nº 7 fue negativo.

Resultados:

Pueden verse en las gráficas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7.

Los hallazgos conseguidos abarcaron: prueba de Lazo positiva, consumo de protrombina acortado y test de generación de tromboplastina anormal en los 3 últimos casos relatados (familia Ch...). La generación de tromboplastina se normalizó al utilizarse plasma absorbido con sulfato de bario y permaneció igual cuando se utilizó suero normal y plasma de un paciente con hemofilia A. Esto es demostrativo de que el defecto plasmático existente era de globulina antihemofílica.

En estos mismos pacientes se demostró además un efecto anticoagulante de tipo bridge (27). Al realizar la prueba de generación incubando a 7 min., tiempo de mayor formación se apreció que era más alargado, cuando se usaba en el segundo sistema plasma de paciente, que cuando se utilizaba plasma normal.

Caso Nº 3 Con Sustrato de paciente: 24"
" " " normal: 16"

Nº 4 Con Sustrato de paciente: 41"
" " " normal: 27"

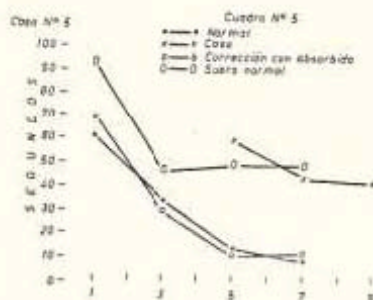
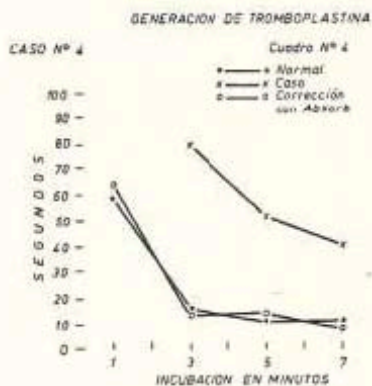
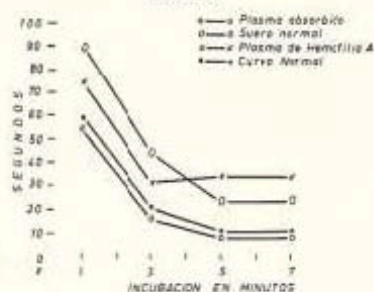
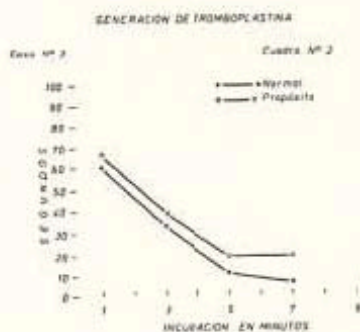
Nº 5 Con Sustrato de paciente: 41"
" " " normal: 26"

En progenitores el estudio, sólo demostró ligera alteración del test de generación en la madre. El padre resultó normal en todas las pruebas.

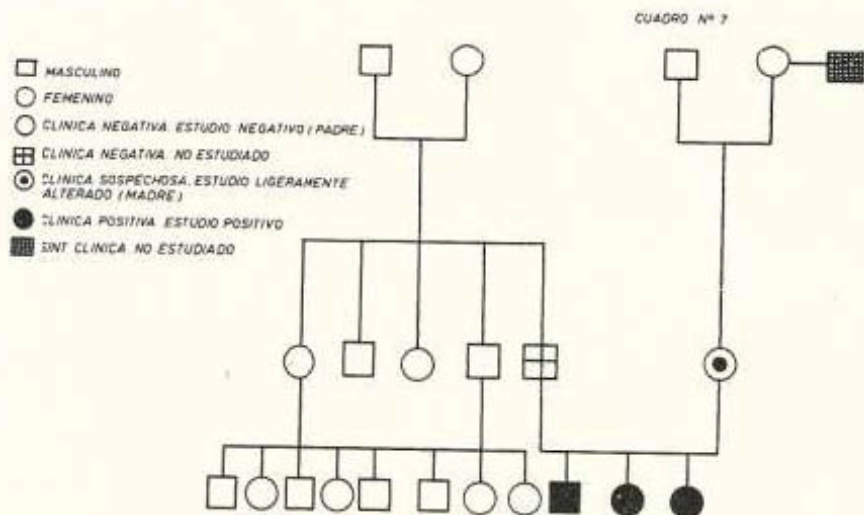
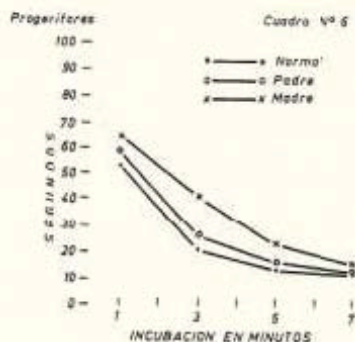
ESTUDIO DE COAGULACION

Cas.	T. de Sangría	T. de Coagulación	Liza	Consumo	Retracción	Plaquetas	Protrombina	F.V.	F.VII	Fibrina	Generación
Mi Ch	+10 min	5	+	19	+++	3.17.000	100	90%	100%	205	Anormal
A.Ch	+10	10	++	12	+++	988.000	84%	50%	100%	198	Anormal
Ani. Ch	+10	5	+	14	+++	252.000	84%	85%	100%	213	Anormal
Meña	5	5	+	39	++		100%				Ligera Atenuada
Pañ	3	5	-	60	+++		100%				Normal

CUADRO NO. 3
MODIFICACION DE LA GENERACION
USANDO:



GENERACION DE TRONCA ACTIVA



DISCUSIÓN

Todos los casos presentados, tenían signos de hemorragias desde mucho tiempo antes de ser vistos y manifestados desde la primera infancia. Hematomas espontáneos o a pequeños traumas, epistaxis, gingivorragias, metrorragias, fueron las manifestaciones más llamativas, siendo las que habitualmente son reportadas en las series clínicas (6, 13, 9). La afectación articular, síntoma raro fue visto en una paciente (N° 4). Asimismo se observó enterorragia en uro de los afectados (N° 2). Ambos síntomas se ven con poca frecuencia en esta enfermedad. En caso N° 2 la presencia de amiba histolítica ha podido estar participando en la producción de la enterorragia, de todas maneras ésta ha sido una manifestación iniciada casi desde el nacimiento.

En familia Ch... 3-4-5 los únicos sobrevivientes de una familia de ocho, el diagnóstico de Pseudohemofilia es inobjetable, basado en la presencia de un doble defecto, con demostración de déficit plasmático y Tiempo de Sangría alargado y un patrón genérico sugestivo de transmisión con carácter dominante, no ligado al sexo. De los ocho hijos habidos en matrimonio, los tres primeros presentaron la sintomatología reportada, los otros cinco murieron pocos días después del parto, las pruebas en este sentido demostraron en el suero materno un título alto de anti-D, causa de la muerte de los últimos niños.

La encuesta familiar sólo demostró afectación en un tío materno, no estudiado desde el punto de vista de Laboratorio. El padre fue normal en todos los sentidos. La madre ha sufrido de hematomas, sin hemorragias en mucosas. La sangría estuvo en límites normales; asimismo el consumo de protrombina. La Generación de tromboplastina fue ligeramente anormal; estos hallazgos están acordes con la presencia de un gen de poca penetración en la madre y no una aparente recesividad.

En cuanto a los otros hallazgos de coagulación fue notable la presencia de un efecto Bridge, que se ha creído específico de Hemofilia (26) pero ha sido reportado también en Pseudohemofilia (6). El tiempo de sangría permaneció alargado a pesar de las transfusiones de plasma, Nilsson (19) ha observado mejoría con administración de plasma, con lo que ha sugerido la ausencia de un factor plasmático en Pseudohemofilia, que en normales tendría actividad vascular con capacidad de controlar el Tiempo de Sangría; este hecho ha sido negado en estudio de otros pacientes (6-13).

En F.M.R. no logró demostrarse déficit plasmático por el consumo de protrombina, no se efectuó estudio familiar; pero había antecedentes de una hermana con sintomatología hemorrágica. El diagnóstico de Pseudohemofilia fue posible al descartarse las otras enfermedades que cursen con tiempo de Sangría alargado y manifestaciones hemorrágicas persistentes en piel y mucosas. Las plaquetas fueron normales en número y morfología, asimismo la retracción del Coágulo, suficiente para descartar una Tromboastenia tipo Glazman. El consumo de protrombina fue normal, hecho posible en Pseudohemofilia cuando se estudia el propósito aislado, en cambio la presencia de un consumo acortado es obligatorio para considerar una Tromboastenia por déficit congénito de Factor III plaquetario, como lo descrito por Bernard y Soulier (27-28).

En J. Ch. (caso N° 2) se demostró como única anomalía un tiempo de Sangría alargado y consumo de protrombina normal. No había antecedentes familiares. Lo esporádico del caso no milita en contra del diagnóstico de hemofilia (6-19). El criterio diagnóstico se basó en las mismas consideraciones que en F. M. R.

RESUMEN

Se reportan 5 casos de Pseudohemofilia. Uno esporádico con sólo Tiempo de Sangría prolongado. Otro con antecedentes familiares y sin defecto plasmático. Los tres últimos casos pertenecientes a una sola familia, típicos, con doble defecto y antecedentes en ascendientes de la gene-

ración anterior. En este grupo además se demostró efecto Bridge. Se hace una actualización bibliográfica sobre este tópico, destacando en ella, las consideraciones necesarias para aceptar la inclusión en un solo tipo, las diversas variantes descritas en esta enfermedad.

SUMMARY.—Five cases of Pseudohemophilia are being reported. One sporadic, with only bleeding time prolonged. Another one, with familiar antecedents and no plasmic fault. The last three cases belong to an only one family, tipic, with double fault and antecedentes on ancestor of the anterior generation. In this group was showed too, Bridge's effect. At a present detailed bibliographia made on this type, outstanding on it the necessary considerations to accept the inclusion in only one type, the various changes deiscribed on this illness.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.— Bernard J.: Mort ou renaissance de la maladie de Willebrand? Rev. Franc. D'etudes cliniq et biolog. IV:207. 1959.
- 2.— Estren S. Medal S. and Dameshek W. Pseudohemofilia. Blood 1:504. 1946.
- 3.— Mac Farlane, R. G. Critical review: Mechanism of Haemostasis. Quart. J. Med. 10:1. 1941.
- 4.— Perkins W. Pseudohemofilia: case study. Blood 1:497. 1946.
- 5.— Levy L. Non-hemophilic hereditary haemorrhagic diathesis: Report of family of bleeders. Ann. Int. Med. 27:96. 1949.
- 6.— Spurling, C. L. and Sacks, M. S. Inherited hemorrhagic disorders with antihemophilic globulin deficit and prolonged bleeding time. (Vascular Hemophilia). New. E. J. Med. 261:311. 1959.
- 7.— Alexander B. and Goldstein, R. Dual hemostatic defect in Pseudo-hemophilia. J. Clin. Inv. 32:551. 1953.
- 8.— Soulier, J. P. et Larrieu, M. J. Syndrome de Willebrand-Jurgens et Thrombopathies. Etude de 65 cas essai de classification. Rev. Hematologie. 9:77. 1954.
- 9.— Buchanan, J. C. and Leavell, B. S. Pseudohemophilia; report of 13 new cases and statistical rewiev of previously reported cases. Ann. Int. Med. 44:241. 1956.
- 10.— Darte, J. M.: Defect of antihemophilic globulin in Von Willebrand's disease. A.M.A. Am. J. Dis. Child, 90, 561, 1955.
- 11.— Biggs R. and MacFarlane, R. G. Human Blood Coagulation. Blackwell. Sc. Pub. 1957.
- 12.— Singer, K. and Ramoí, B. Pseudohemophilia tipe B.: hereditary hemorrhagic diathesis characterized by prolonged bleeding time and decreas in antihemophilic factor. Arch. In. Med. 97:715. 1956.
- 13.— Cornu, P. Larrieu, M. J. Caen, J. Bernard J. Nouv. Rev. Franc. d'He-mat. 1:231, 1961.
- 14.— Van Crevald, S.; Jordan, F.L. Pont, R. and Verder, H. A.: Deficiency of antihemophilic factor in a woman combined with a disturbance in vascular function. Act. Med. Scand., 151, 381, 1955.

- 15.— Shullman, I. Smith, C. H. Erlandson, M. and Fort, E. Vascular hemophilia: familial hemorrhagic disease in males and females characterized by combined antihemophilic globulin deficient and vascular abnormality. *Am. J. Dis. Child.* 90: 526, 1955.
 - 16.— Pitney, W. R. and Arnold, B. J.: Laboratory findings in families of patients suffering from Von Willebrand's disease. *Brith. J. Hematol.* 81,6, 1961.
 - 17.— Quick, A. J. The hereditary hemorrhagic disease: their clasification and diagnosis. *Brit. Med. J.* 5129, 1060, 1959.
 - 18.— Nilsson, I. M., Blombäck, M. and Von Fracken, I.: On inherited autosomal hemorrhagic diathesis with antihemophilic globulin (A_hg) deficiency and prolonged bleeding time. *Acta Med. Scand.* 159, 35, 1957.
 - 20.— Quick, J. A. *Hemorrhagic diseases.* Lea & Febiger. 1957.
 - 21.— Etcheverry, R. y France, S. O.: Pseudohemofilia. *Rev. Med. de Chile.* 76, 331, 1948.
 - 22.— Pavlosky, A.: Síndrome hemorrágico por disfunción vascular, Pseudohemofilia. *Rev. Asoc. Med. Arg.*, 60, 353, 1946.
 - 23.— Dameshek, W.: A method for simultaneous enumeration of blood platelets and reticulocytes. *Arch. Int. Med.* 50:579, 1932.
 - 24.— Nicola P.: *Edit. Med. Cient.* 1955.
 - 25.— Owren, P. A. and Aas, K.: The control of Dicumarol Therapy and the quantitative determination prothrombin and proconvertin. *Scand. J. Clin. Lab. Inv.* 3, 201, 1951.
 - 26.— Bell, W. N. and Alton, A. B.: A brain extract as a substitute for platelet suspension in the tromboplastin generation test. *Nature*, 174: 4436, 1954.
 - 27.— Nour-Eldin, F. and Wilkinson, J. F. Bridge anticoagulant hitherto unrecognized blood clotting inhibitor in hemophilic and Christma disease plasma: simple method for its demostration. *Brit. J. Hemat.* 4:38, 1958.
-