

Disfunción plaquetaria en la enfermedad de Kahler. A propósito de dos observaciones

Por los Dres.:

OSCAR FERNANDEZ RAMOS,²¹ DELFINA ALMAGRO VAZQUEZ²² y PORFIRIO HERNANDEZ RAMIREZ²³

Fernández Ramos, O. y otros. *Disfunción plaquetaria en la enfermedad de Kahler. A propósito de dos observaciones.* Rev Cub Med 17: 3, 1978.

Se informa el estudio realizado a dos pacientes portadores de mieloma múltiple IgG, con cadenas ligeras de tipo Kappa. Ambos casos mostraban sangramiento y alteraciones de la coagulación, relacionados con trastornos de la función plaquetaria, que pueden ser clasificados como una tromboastenia trombopática adquirida. Se plantea que durante el período de tratamiento se evaluó la evolución de la enfermedad y se consideró la función desempeñada por la paraproteína en la disfunción plaquetaria. Se sugiere que otros factores que también pueden ser modificados por los citostáticos, estaban presentes en uno de nuestros pacientes.

Un gran número de estados morbosos secundarios a la proliferación desequilibrada de células productoras de inmunoglobulinas, se conocen con el nombre de discrasias de células plasmáticas. Pueden éstos variar, de una neoplasia maligna a procesos aparentemente benignos, que se caracterizan solamente por anomalía de las gammaglobulinas.¹

En las discrasias plasmocitarias debidas a proliferación celular autónoma maligna, se han descrito numerosas alteraciones del mecanismo de la hemostasia.¹² Los trastornos hemorrágicos se observan más frecuentemente en las paraproteinemias Ig A e Ig M.^{4,13}

En el presente trabajo consideramos de interés informar la evolución clínica y hemática, en relación con el tratamiento, de dos observaciones de mieloma múltiple IgG que presentaron síndrome purpúrico secundario a una disfunción plaquetaria.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron dos enfermos con mieloma múltiple. El diagnóstico se estableció por los datos clínicos, el estudio radiográfico, la electroforesis en acetato de celulosa, la inmunoelectroforesis y el medulograma.

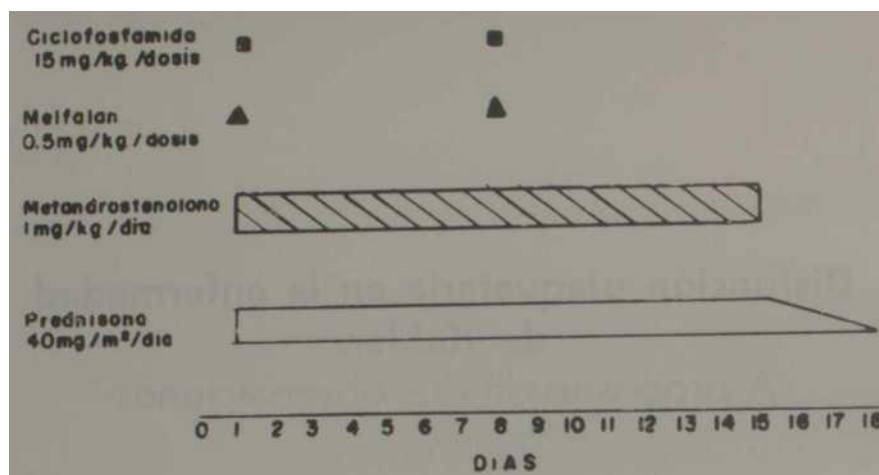
En los dos enfermos se realizaron las pruebas hemáticas y de inmunidad, gún las técnicas utilizadas en nuestro laboratorio.^{15,16}

²¹ Hematólogo, hospital militar docente "Dr. Carlos J. Finlay".

²² Departamento de coagulación, del Instituto de Hematología e Inmunología.

²³ Departamento clínica, del Instituto de Hematología e Inmunología.

Gráfico 1
TRATAMIENTO DE INDUCCION UTILIZADO EN LOS DOS ENFERMOS



Los estudios inmunolectroforéticos se efectuaron con un antisuero total e inmunoseros monoespecíficos anti-IgG, Ig A Ig M, Kappa y Lambda.

El estudio de la hemostasia, que incluye las pruebas de la función plaquetaria, se realizaron en los dos enfermos antes y después del tratamiento, según los métodos previamente publicados.¹⁷

El tratamiento de inducción comprendió un total de seis ciclos de quince días, según el esquema representado en el gráfico 1.

Cada ciclo fue seguido de un intervalo mínimo de quince días de reposo terapéutico.

En el enfermo APC estudiamos la disponibilidad del factor 3 plaquetario (F3P) según el método habitual y después que el plasma rico en plaquetas del paciente (PRPP) se sometió a: lavado con suero fisiológico y reconstrucción con plasma pobre en plaquetas de un control (PPPC), a congelación y descongelación sucesivas y a ambos procesos a la vez.

Observaciones clínicas Observación 1. B.L.S., del sexo femenino, de 64 años de edad, de la raza blanca, fue remitida con antecedente de dolores osteoarticulares de dos años de evolución, alteración progresiva del estado general, pérdida de 12 kg de peso.

corporal y lesiones equimóticas en los miembros inferiores y abdomen, de aparición espontáneas.

En el estudio hemático se comprobó anemia hipocrómica, con hemoglobina de 8,0 g%, hematócrito de 28 Vol%, 10 000 leucocitos x mm³ con 33% de polimorfonucleares, 2% de eosinófilos, 1% monocitos, 62% de linfocitos y 2% de células plasmáticas.

La velocidad de sedimentación era de 150 mm en la primera hora.

El mielograma reveló infiltración del 50% de células plasmáticas atípicas, aumento de los eosinófilos y coloración de Perls positiva.

En el estudio de las proteínas se observó marcada hiperproteinemia (11,6 g%) con disminución moderada de la albúmina (2,5 g%), disminución moderada de la alfa 2 globulina (0,30 g%) y aumento marcado de la gammaglobulina en forma de un pico estracho característico de gammapatía monoclonal (gráfico 2-A). La inmunolectroforesis mostró un arco de precipitación característico de mieloma múltiple IgG (figura 1). Esta paraproteína poseía las cadenas ligeras de tipo Kappa. Las investigaciones de albuminuria y proteinuria de Bence Jones fueron negativas.

El estudio radiográfico evidenció múltiples zonas de osteólisis de localización craneal, ilíacas y torácica.

El examen de la hemostasia (cuadros I y II) confirmó la disfunción plaquetaria.

El tratamiento produjo una mejoría evidente de los síntomas clínicos y de las alteraciones

Gráfico 2

OBSERVACION 1: ELECTROFORESIS DE LAS PROTEINAS ANTES (A) Y DESPUES (B) DEL TRATAMIENTO

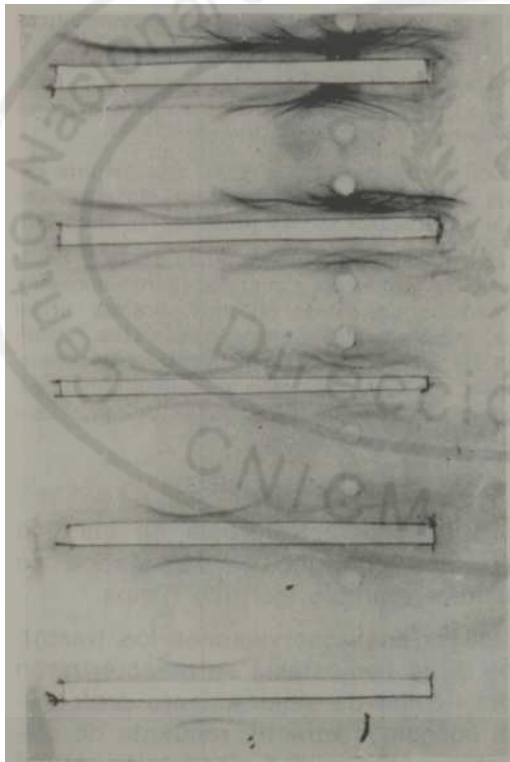
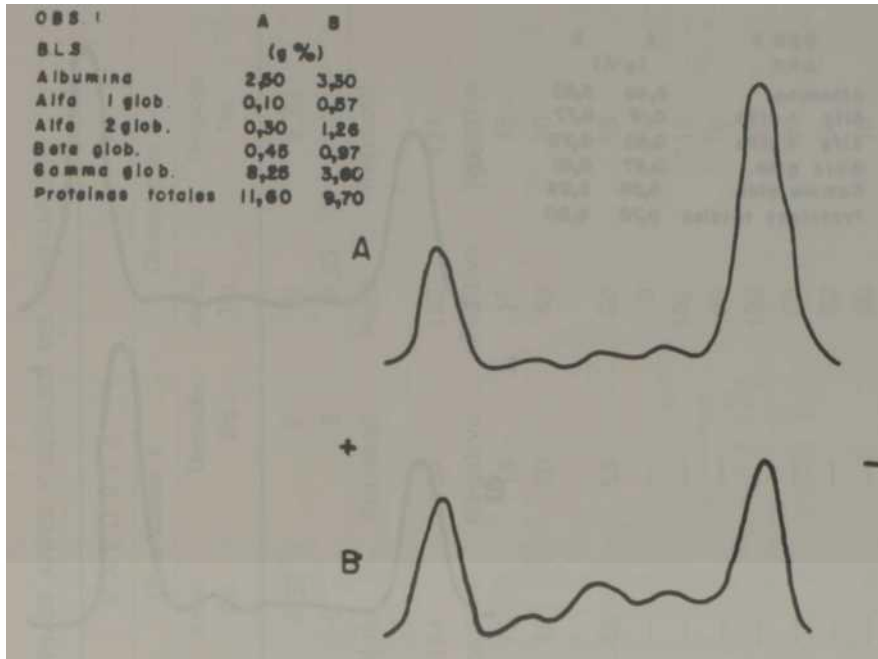


Figura 1. Observación 1: Inmunoelectroforesis que muestra un arco de precipitación Ig G.

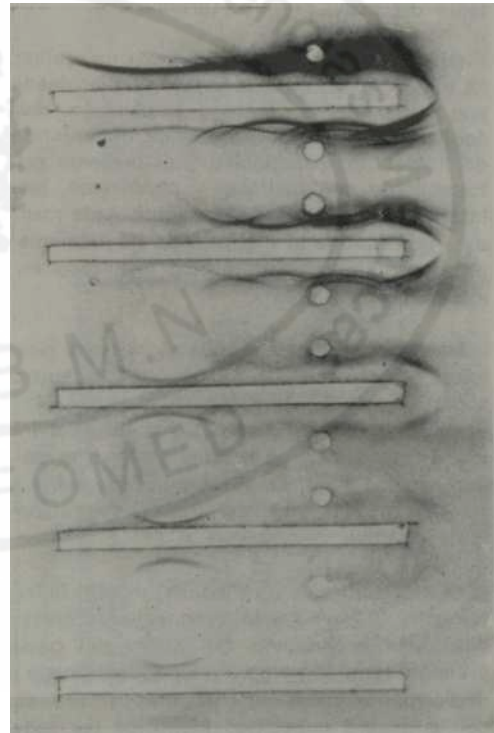
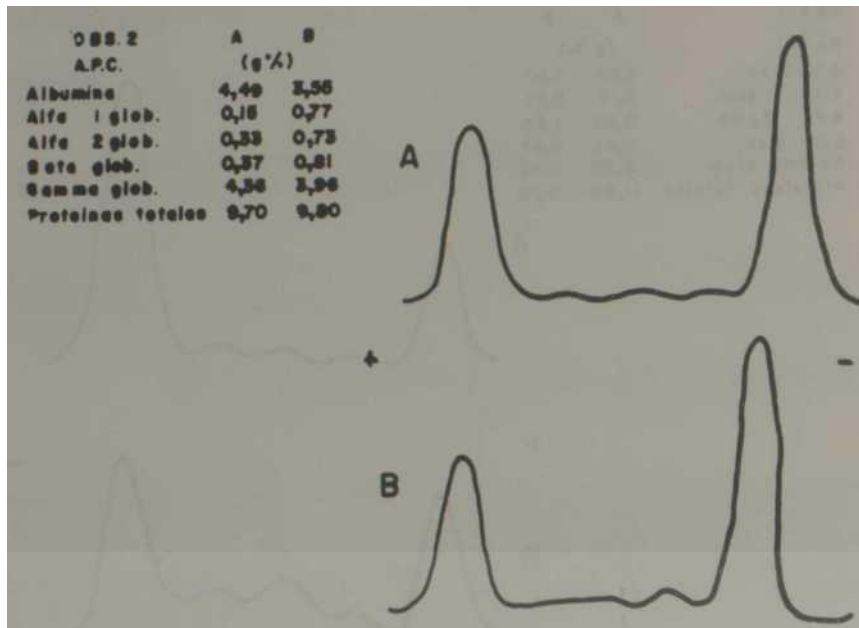


Figura 2. Observación 2: Inmunoelectroforesis que muestra un arco paraproteínico Ig G.

Gráfico 3

OBSERVACION 2: ELECTROFORESIS DE LAS PROTEINAS. ANTES (A) Y DESPUES (B) DEL TRATAMIENTO



plaquetarlas, así como una modificación importante del perfil proteico (gráfico 2B).

Observación 2. A.P.C., del sexo masculino, de 64 años de edad, de la raza amarilla, desde un año antes de su ingreso presentaba dolores óseos y anemia. El diagnóstico de enfermedad de Kahler fue establecido y el paciente recibió tratamiento con melfalan y prednisona, que se interrumpió a causa de una leucopenia mantenida. Fue remitido al Instituto de Hematología por presentar síndrome purpúrico localizado en los miembros inferiores.

El estudio hemático mostró anemia hipocrómica, hemoglobina de 6,8 g%, 31 000 leucocitos x mm' con 48% de polimorfonucleares, 4% de eosinófilos, 8% de monocitos y 42% de lintocitos. La velocidad de sedimentación fue de 148 mm en una hora. En el mielograma había infiltración masiva plasmocitaria y coloración de Perls positiva.

La electroforesis (gráfico 3A) mostró hiperproteinemia (9,7 g%) y la inmunolectroforesis en diluciones progresivas del suero del paciente presentó un arco paraprotéico identificado anti-génicamente como IgG (figura 2). El estudio con antisuero específico identificó las cadenas ligeras como de tipo Kappa, al igual que en la observación precedente. No se encontró en la orina la proteína de Bence Jones.

Los únicos signos radiográficos observados en este paciente fueron imágenes osteolíticas de localización craneal.

El examen de la hemostasia reveló al igual que en la observación 1, un trastorno funcional plaquetario (cuadros I y II).

Con el tratamiento se logró una mejoría clínica y de la hemostasia, pero sin modificación significativa de las proteínas (gráfico 3B).

Los siguientes estudios de la función hepática y de la química sanguínea fueron normales en ambos pacientes: glicemia, uremia, uricemia, creatininemia, pruebas funcionales hepáticas de floculación, bilirrubinemia, transaminasemia, fosfatasaemia, calcemia, fosforemia, colesterol total, cupremia, pruebas del rojo congo y la bromosulfaleína.

RESULTADOS Y DISCUSION

La inmunolectroforesis en los dos pacientes confirmó el diagnóstico de mieloma múltiple IgG tipo Kappa.

En las dos observaciones los trastornos de la hemostasia se caracterizaron por: tiempo de sangramiento prolongado, coágulo irretráctil, recuento de plaquetas y adhesividad plaquetaria normal con agregación alterada frente al ADP (cuadros I y II).

CUADRO I

EXAMEN DE LA HEMOSTASIA EFECTUADA EN LOS DOS ENFERMOS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

Estudio de la coagulación	Normales	VALORES			
		Observación 1		Observación 2	
		Antes Tto.	Después Tto.	Antes Tto.	Después Tto.
Tiempo de sangramiento (Duke)	1 — 3'	4,30	2	9	2,30
Tiempo de coagulación	5 — 10'	9	8	9,30	8,30
Retracción del coágulo	Retráctil	Nulo	Retráctil	Nulo	Retráctil
Recuento de plaquetas (mm ³ × 103)	150 — 350	184	150	152	171
Prueba del lazo	Negativa	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa
Tiempo de protrombina	15"	15	15	17	15
Protrombina residual	>20"	18	60	40	30
Tiempo parcial de tromboplastina activada por kaolín	30 — 60"	45	55	60	55
Tiempo de trombina	10 ± 1"	—	—	9	9
Factor II	50 — 200%	—	—	100	110
Factor V	50 — 200%	—	—	90	70
Factor VII	50 — 200%	—	—	100	80
Factor VIII	50 — 200%	—	—	50	80
Factor IX	50 — 200%	—	—	80	50
Factor X	50 — 200%	—	—	90	70

CUADRO II

ESTUDIO DE LA FUNCION PLAQUETARIA EN LAS DOS OBSERVACIONES EFECTUADAS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

Prueba	Normales	VALORES			
		Observación 1		Observación 2	
		Antes Tto.	Después Tto.	Antes Tto.	Después Tto.
Tiempo de sangramiento (IVY)	1 — 5'	8	2,30	9	2,30
Agregación plaquetaria (ADP)	10 — 30"	45	13	58	16
Adhesividad plaquetaria (Borchgrevink)	24 — 58%	36	56	40	43
PRUEBA DE DISPONIBILIDAD DEL FACTOR 3 PLAQUETARIO					
Plasma rico en plaquetas		Control	Control	Paciente	Paciente
Plasma pobre en plaquetas		Control	Paciente	Control	Paciente
Observación 1	Antes del tratamiento	31"	30"	40"	43"
	Después del tratamiento	37"	37"	35"	35"
Observación 2	Antes del tratamiento	36"	34"	44"	41"
	Después del tratamiento	30"	28"	30"	28"

CUADRO III

OBSERVACION 2: PRUEBA DE DISPONIBILIDAD DEL F3P. RESULTADOS OBTENIDOS DESPUÉS DE SOMETER EL PRPP A DIVERSOS AGENTES FISICOS

Plasma rico en plaquetas	Control	Control	Paciente	Paciente
Plasma pobre en plaquetas	Control	Paciente	Control	Paciente
PRPP (según método habitual)	36"	34"	44"	41"
PRPP (sometido a lavado con suero fisiológico y reconstruido con PPPC)	42"	42"	42"	43"
PRPP (sometido a congelación y descongelación sucesivas)	40"	42"	40"	41"
PRPP (sometido a los dos procesos a la vez)	40"	40"	43"	42"

En la prueba de disponibilidad del F3P los resultados son francamente morbosos con las mezclas de PRPP más PPPC y PRPP más PPPP, lo que significa un trastorno funcional plaquetario.²⁰

En la observación 2, con el objetivo de eliminar la paraproteína o de producir la ruptura plaquetaria, expusimos el PRPP a diversos agentes físicos y realizamos después la prueba de disponibilidad del F3P. Con estas modificaciones obtuvimos la normalización de la prueba (cuadro III).

Los resultados del examen de la función plaquetaria permiten catalogar nuestros pacientes como dos ejemplos de tromboastenia trombopática adquirida.

En la enfermedad Kahler el síndrome hemorrágico resulta generalmente ligero. El cuadro más frecuente se caracteriza por la presencia de petequias, equimosis, epistaxis y gingivorragias. Es posible que el síndrome tenga una intensidad tal que se convierta en una amenaza para la vida del enfermo.²⁷⁹

Los factores que intervienen en su producción son múltiples: lesión de la pared de los capilares por infiltración de sustancia paramiloide, o por enlente-

cimiento circulatorio secundario a la hiperviscosidad sanguínea,² trastornos de factores plasmáticos de la coagulación, como disminución del factor X,²¹ inhibición de la polimerización de la fibrina^{3,5,1*} presencia de anticoagulantes circulantes,¹¹ fibrinólisis morbosa,²² síndrome de hiperviscosidad y de actividad antitrombínica¹² y trastornos plaquetarios cuantitativos y cualitativos.^{2,4,6,8,9, 14,23 p_{er}/f/nS} en sus estudios de síndromes purpúricos debidos a discrasias plasmocitarias, ha observado como la asociación más frecuente, un tiempo de sangramiento prolongado con disminución de la adhesividad plaquetaria. La mayoría de los casos correspondían a paraproteinemias Ig A e Ig M.¹³

En uno de nuestros enfermos (obs. 1) las alteraciones de la hemostasia desaparecieron después del segundo ciclo de tratamiento (cuadro II) lo que coincidió con una reducción de más de un 50% de la gammaglobulina y de una mejoría clínica y hemática evidente.

En la observación 2 apreciamos la normalización de la función plaquetaria después del segundo ciclo de tratamiento, semejante a la observación 1, pero sin modificación del perfil proteico.

La alteración del mecanismo de la agregación por el ADF pone en evidencia un trastorno en la membrana plaquetaria, mientras que la normalización de la reacción de liberación del ADP después del tratamiento en los dos enfermos y después de la exposición a diversos agentes físicos en la observación 2, excluye una alteración cuantitativa del "pool" metabólico observadas en ciertas alteraciones congénitas.⁴

Los resultados obtenidos en nuestras dos observaciones nos permiten argumentar la hipótesis de que la paraproteína desempeña una función esencial en la disfunción plaquetaria, tanto por su concentración como

por el revestimiento que puede formar sobre las plaquetas, produciendo su inactivación en el proceso de la hemostasia.⁴

En la observación 2, la normalización del estudio de la coagulación con desaparición del síndrome purpúrico, consecutivo al tratamiento, sin la disminución de la paraproteína, constituye un hecho sorprendente que nos obliga a considerar la intervención de otros mecanismos en la fisiopatología de la disfunción plaquetaria en esta enfermedad, mecanismos que pueden, aparentemente ser modificados por la terapéutica.

SUMMARY

Fernández Ramos, O. et al. *Platelet dysfunction in Kahler's disease. Report of two cases.* Rev Cub Med 17: 3, 1978.

Two patients with IgG multiple myeloma with Kappa type light chains are reported. Both had bleedings and coagulation disorders related with platelet function disorders which may be classified within an acquired thrombotic thrombocytopenia. The disease course was assessed during the treatment period, and the role played by paraprotein in platelet dysfunction was considered. In one patient, the presence of other factors which may be also modified by cytostatic agents is suggested.

RESUME

Fernández Ramos, O. et al. *Dysfonction plaquettaire dans la maladie de Kehler, A propos de deux observations.* Rev Cub Med 17: 3, 1978.

Deux patients porteurs de myélome multiple IgG, avec chaînes légères du type Kappa, ont été étudiés. Dans les deux cas il y avait des saignements et des altérations de la coagulation, en rapport avec les troubles de la fonction plaquettaire, qui peuvent être classifiés comme une thrombasthénie thrombopathique acquise. L'évolution de la maladie a été évaluée pendant la période de traitement, et on a tenu compte du rôle joué par la paraprotéine dans la dysfonction plaquettaire. Les auteurs suggèrent que d'autres facteurs qui peuvent aussi être modifiés par les cytostatiques, étaient présentes chez un patient.

BIBLIOGRAFIA

1. *Osserman, E. F.* Discrasias de células plasmáticas. En Cecil Loeb, Tratado de Medicina Interna. Tomo II, pp 1136. 6ta. Ed. Instituto Cubano del Libro, La Habana, 1965.
2. *Boussier, J.* Myélome múltiple. Dans B. Dreyfus. Le Sang. pp 300-309. Flammarion Médecine, Paris, 1971.
3. *Craddock, C. G. et al.* Interference with fibrin formation in múltiple myeloma by unusual protein found in blood and urine. *J Lab Clin Med* 42: 847, 1953.
4. *Cohén, B. J. et al.* Waldeström's macroglobulinemia. A study of ten cases. *Am J Med* 41: 274, 1966.
5. *Coleman, M. et al.* Inhibition of fibrin monomers polymerization by lambda myeloma globulins. *Blood* 39: 210, 1972.
6. *Doumene, J. et al.* Anomalie de l'aggrégation plaquettaire au cours de la maladie de Waldeström. *Nouv Rev Franc Hémat* 6: 734, 1966.
7. *Delobel, J.* Sémiologie et diagnostic des purpuras. Dans B. Dreyfus, Le Sang. pp 346- 351. Flammarion Médecine, Paris, 1971.
8. *Fishkin, B. G. et al.* Ig E Múltiple mieloma. A report of the third case. *Blood* 39: 361, 1972.
9. *Izarn, P. et al.* La fonction thromboplastique plaquettaire au cours des dysglonulinémies. *Nouv Rev Franc Hemat* 6: 729, 1966.
10. *Krick, J. A.; Zméneché, D.* Anomalie de la polymérisation de la fibrine dans un cas de gamma-A myélome. *Nouv Rev Franc Hemat* 6: 744, 1966.
11. *Moulinier, J.; Leger, H.* Apparition d'un anticoagulant circulant au stade de généralisation d'un plasmocytome localisé aux voies aéro-digestives supérieures. *Nouv Rev Franc Hémat* 6: 749, 1966.
12. *Sugai, S.* Ig A pyroglobulin, hyperviscosity syndrome and coagulation abnormality in a patient with múltiple mieloma. *Blood* 39: 224, 1972.
13. *Perkins, H. A. et al.* Hemostatic defects in dysproteinemias. *Blood* 35: 695, 1970.
14. *Pachter, M. R. et al.* Bleeding platelets and macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol* 31: 467, 1959.
15. *Linch, J. M. et al.* Medical laboratory technology and clinical pathology. 2nd. Ed. Instituto Cubano del Libro, La Habana, 1972.
16. *Tencate, J. W.* Platelets function tests. *Clin Haematol* 1: 283, 1972.
17. *Almagro, D. y otros.* Trastornos de la coagulación en la sepsis del niño. *Sangre* 13: 467, 1973.
18. *Almagro, D. et al.* Parahemofilia (Déficit congénito de Factor V). Reporte de un caso. *Rev Invest Clin (México)* 26: 175, 1974.
19. *Hernández, P. et al.* Association of type II congenital dyserythropoietic anaemia and von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 27: 453, 1974.
20. *Ulutin, O. N.* Thrombotic syndrome. XIV International Congress of Haematology Lectures. P. 41, Sao Paulo, Brazil, 1972.
21. *Josso, F. et al.* Anomalies complexes de la coagulation dans deux cas de maladie de Kahler avec syndrome hémorragique. Signification du déficit du facteur Stuart au cours du myélome. *Nouv Rev Hemat* 6: 739, 1966.
22. *Sirridge, M. S. et al.* Fibrinolysis and changes in fibrinogen in múltiple myeloma. *Arch Intern Med* 101: 630, 1959.
23. *Niléhn, J. E.; Nilsson, I. M.* Coagulation studies in different types of myeloma. *Acta Med Scand* 179: 194, 1966.
24. *Holmsen, H. J.; Welss, H. J.* Hereditary defect in the platelet release reaction caused by a deficiency in the storage of platelet adenine nucleotides. *Br J Haematol* 19: 653, 1970.