

HOSPITAL MILITAR "DR. CARLOS J. FINLAY"

Fibrinólisis en las leucemias agudas

Por:

Capitán (SM) OSCAR FERNANDEZ RAMOS,* Capitán (SM) EUSEBIO CRISTO MORON,** Capitán (SM) VIOLETA MUÑOZ RODRIGUEZ,** Dr. RAUL de CASTRO ARENAS,*** Dr. PORFIRIO HERNANDEZ RAMIREZ**** y Dr. JOSE CARNOT URIA****

Fernández Ramos, O. y otros. *Fibrinólisis en las leucemias agudas*. Rev Cub Med 20(6).'

Se estudiaron distintos parámetros del sistema fibrinolítico en 17 pacientes con diferentes tipos de leucemias agudas. Trece pacientes mostraron todas las investigaciones normales, mientras que en cuatro se encontraron algunas pruebas alteradas. En un paciente los hallazgos clínicos, de laboratorio y necrópsico, son compatibles con una coagulación intravascular diseminada. En una paciente en que se observó hiperfibrinogenemia se consideró secundaria a un proceso séptico. Se analizan los resultados encontrados en dos pacientes con leucemia linfocítica aguda, relacionándolos con signos de mal pronóstico.

En los pacientes con leucemias agudas (LA) las hemorragias son complicaciones frecuentes y en ocasiones fatales. En la mayoría de los casos la trombocitopenia es la alteración responsable de estas manifestaciones,¹ aunque se ha observado frecuentemente que no existe una relación estrecha entre el número de plaquetas y la intensidad de los sangramientos.² También se han informado trastornos compatibles con el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada (CID).³⁻⁸ En las LA se ha observado un incremento en la fibrinólisis⁷⁻⁸ y se ha discutido su papel como

proceso primario o como fenómeno secundario a la CID.^{1,3,7} Recientemente se estudió un paciente con leucemia mielomonocítica en quien la actividad fibrinolítica aumentada parecía ser la causa primordial responsable de la diátesis hemorrágica.²

El objetivo del presente trabajo es informar los resultados obtenidos con distintas pruebas que permiten evaluar el sistema fibrinolítico en pacientes con LA.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 17 pacientes con LA: 10 del sexo masculino y 7 del femenino, en edades comprendidas entre 3 y 89 años, con una edad promedio de 35 años. El diagnóstico y clasificación de las leucemias se realizó basado en las características citomorfológicas y cito- químicas, de acuerdo con el Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB).⁹ Se incluyeron: 6 pacientes con leucosis linfocítica aguda (LLA-L1); 4

* Hematólogo. Hospital militar "Dr. Carlos J. Finlay".

** Pediatra. Hospital militar "Dr. Carlos J. Finlay".

Hematólogo. Hospital "Comandante Manuel Fajardo".

**** Hematólogo. Instituto de Hematología e Inmunología.

con leucosis mielocítica aguda sin maduración (LMA-M1); 2 con leucosis mielocítica aguda con maduración (LMA-M2); y 3 con leucocis mielomonocíticas agudas (LMA-M4). Un paciente no pudo ser clasificado dentro de estos subgrupos y se concluyó como una leucosis indiferenciada (LI).

Estudio fibrinolítico

Se obtuvo sangre venosa, utilizando el citrato de sodio al 3,8% como anticoagulante (9:1). La sangre se centrifugó a 2 000 rpm X 10 minutos e inmediatamente el plasma se colocó en una cubeta con hielo. Para la obtención de suero se utilizó sangre sin anticoagulante. En todos los pacientes se estudiaron el fibrinógeno plasmático por el método de Quinck¹⁰ el plasminógeno según la técnica de Alkjaersig,¹¹ el tiempo de trombina¹² y el tiempo de lisis de la euglobulina,¹³ Los monómeros de fibrina y los productos de degradación del fibrinógeno/fibrina (PDF) fueron determinados por la prueba de la paracoagulación (sulfato de protamina)¹⁴ y el método de Merskey,¹⁵ respectivamente.

Otras pruebas

A todos los pacientes se les realizó conteo de plaquetas,¹⁶ tiempo de protombina (TP)¹⁷ y tiempo parcial de tromboplastina activado por el kaolín (TPT-kaolín).¹⁸

RESULTADOS

Los resultados del estudio fibrinolítico se muestran en el cuadro. Trece pacientes tenían normales todas las investigaciones realizadas, y en cuatro se observaron una o más pruebas alteradas. El paciente No. 2 presentó acortamiento del tiempo de lisis de la euglobulina y aumento de los PDF; el del caso No. 5 mostró un acortamiento del tiempo de lisis de la euglobulina; y en el paciente del caso No. 7 se comprobó hiperfibrinogenemia. El enfermo del caso No. 14 tuvo hipofibrinogenemia, acortamiento del tiempo de lisis de la euglobulina,

aumento de los PDF, y la prueba del sulfato de protamina fue positiva. Dieciséis pacientes mostraron trombocitopenia de grado variable. El TP y el TPT-kaolín fueron normales en todos los pacientes.

DISCUSION

En las LA el sistema fibrinolítico ha sido poco estudiado.

Fundamentalmente se ha señalado un incremento de la fibrinólisis,^{7,8} que se ha considerado por algunos autores como un hecho primario,⁷ mientras otros estiman que es secundario a una CID.^{19,20} Los pacientes con enfermedades malignas diseminadas pueden tener algunas evidencias, en pruebas de laboratorio, de CID, sin que nunca presenten manifestaciones clínicas. Estos pacientes representan una situación especial en la que la CID puede ser aguda, subaguda o crónica. Esta puede ser asintomática o manifestarse por trombosis local, trombosis difusa, hemorragia mínima, hemorragia difusa o cuadros combinados.²¹ Lógicamente, estos criterios pueden ser aplicados en los pacientes con LA. En nuestro trabajo encontramos alteraciones del sistema fibrinolítico en cuatro de los enfermos estudiados. La paciente con el diagnóstico de leucemia mielomonocítica (No. 14) mostró alteraciones compatibles con un incremento de la actividad fibrinolítica, que estaban acompañadas por una trombocitopenia intensa con TP y TPT-kaolín, normales. Algunos investigadores han encontrado la asociación de trombocitopenia con aumento de la actividad fibrinolítica,²² especialmente en las LA.²³ Este hecho podría ayudar a explicar los hallazgos en esta enferma. Sin embargo, se ha informado también aumento de dicha actividad en casos con trombocitosis.²⁴ Con estos resultados se podría sospechar la existencia de una fibrinólisis "primaria", debido a que se encontraron normales las pruebas que indirectamente indican los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación. No obstante, la paciente presentó una evolución tórpida con diátesis hemorrágica y falleció a las pocas horas (tuvo sangramientos

CUADRO

Paciente	Sexo/edad		Fibrinógeno (mg %)	Plasminógeno (Uds)	TLE (min.)	PP	PDF (mcg/ml)	Tiempo de trom- bina (segundos paciente/control)
	años	Diagnóstico						
1	M-19	LLA-L1	220	1,5	+ 120	Negativa	4	10/10
2	M-7	LLA-L1	200	3,0	60	Negativa	14	10/12
3	M-3	LLA-L1	200	2,5	+ 120	Negativa	6	16/18
4	M-19	LLA-L1	300	3,0	+ 120	Negativa	4	30/30
5	M-6	LLA-L1	250	2,5	80	Negativa	4	30/30
6	F-16	LLA-L1	265	3,0	+ 120	Negativa	2	30/30
7	F-44	LMA-M1	1 600	1,5	+ 120	Negativa	2	12/12
8	M-45	LMA-M1	220	2,5	+ 120	Negativa	2	10/12
9	F-44	LMA-M1	300	2,0	+ 120	Negativa	6	14/16
10	M-46	LMA-M1	200	2,0	+ 120	Negativa	4	10/10
11	M-46	LMA-M2	220	1,0	+ 120	Negativa	4	10/12
12	F-21	LMA-M2	220	2,0	+ 120	Negativa	4	10/12
13	M-39	LMA-M4	200	1,5	+ 120	Negativa	4	15/15
14	F-89	LMA-M4	120	1,5	100	Positiva	14	30/30
15	F-52	LMA-M4	220	2,0	+ 120	Negativa	2	30/30
16	F-43	LMA-M4	200	2,5	+ 120	Negativa	2	10/10
17	M-63	LI	220	4,0	+ 120	Negativa	2	10/10
Valores normales			200-400	1,5-4,0	+ 120	Negativa	≤ 10	Hasta 3 seg por encima del control

TLE = Tiempo lisis de la euglobulina.
PP = Prueba de paracoagulación.

por múltiples sitios con paro cardiorrespiratorio). En la necropsia se encontró infiltración de los órganos por las células leucémicas y zonas de hemorragias con trombosis capilares múltiples, especialmente en los riñones. Consideramos que este cuadro es compatible con una CID. Los valores normales del TP y TPT-kaolín pueden ser debidos a un incremento en la síntesis de los factores de la coagulación asociado a una utilización ligeramente acelerada de los mismos.^{3,21}

Los pacientes con LLA y trombocitopenia intensa rara vez tienen sangramientos importantes, pero al parecer, aquéllos con LLA del tipo T pueden ser una excepción de esta regla. Se ha sugerido que su tendencia hemorrágica podría ser debido a otras causas asociadas al descenso de las plaquetas.-" La CID ha sido descrita en pacientes con LLA. Se ha señalado que este fenómeno está más en relación con un número elevado de células blásticas circulantes que con un tipo particular de LLA.^{3,22,26}

De particular interés es el paciente del caso No. 2, con el diagnóstico de LLA-LI, que presentó elevación de los PDF y acortamiento del tiempo de lisis de la euglobulina, lo cual puede sugerir algún elemento de coagulación intra-vascular o de proteólisis.²¹ Este pacien

te, del sexo masculino, presentó marcada hepatoesplenomegalia y grandes adenopatías con ensanchamiento del mediastino, pero sin hiperleucocitosis. En nuestra serie, fue el único paciente con LLA en quien no se pudo obtener la remisión completa. No fue posible estudiar los marcadores de membranas de las células blásticas, pero con estos elementos clínicos pudiera tratarse de una variante tipo T.

El paciente del caso No. 5, también con LLA-LI, presentó acortamiento del tiempo de lisis de la euglobulina, lo cual puede reflejar un grado ligero de fibrinólisis que no pudo ser confirmada. En una paciente encontramos hiperfibrinogenemia. En casos similares este hallazgo ha sido atribuido a un aumento de la velocidad de síntesis como respuesta a un proceso infeccioso.²⁷⁻²⁹ Nuestra paciente presentaba un síndrome febril sin proceso séptico demostrable, por lo que no puede descartarse una posible infección como causa de la misma.

A pesar de haber encontrado pocos pacientes con alteraciones del sistema fibrinolítico, consideramos que la actividad de este sistema debe ser evaluada individualmente en los pacientes con LA, para conocer con certeza su participación en la diátesis hemorrágica de estos enfermos.

SUMMARY

Fernández Ramos, O. et al. *Fibrinolysis in acute leukemias*. Rev Cub Med 20: 6, 1981.

Different parameters for bifrinolytic system were studied in 17 patients with different acute leukemia types. In 13 patients all of the investigations demonstrated to be normal, meanwhile in four of them some test were found to be altered. In one patient, necropsic, laboratory and clinical findings are compatibles with disseminated intravascular coagulation. In a female patient hyperfibrinogenemia was seen and it was considered as a septic process. Results found in two patients with acute lymphocytic leukemia are analyzed, relating them with ill prognosis signs.

RÉSUMÉ

Fernández Ramos, O. et al. *Fibrinolyse dans les leucémies aiguës*. Rev Cub Med 20: 6, 1981.

Les auteurs ont étudié différents paramètres du système fibrinolytique chez 17 patients porteurs de différents types de leucémies aiguës. Toutes les recherches se sont révélées normales chez 13 patients, tandis que quatre patients ont montré des épreuves légèrement altérées. Chez un patient les trouvailles cliniques, de laboratoire et nécropsiques se sont avérées compatibles avec une coagulation intravasculaire disséminée. Une patiente a présenté une hyperfibrinogénémie secondaire à un processus septique. Les résultats trouvés chez deux patients porteurs de leucémie lymphocytaire aiguë sont analysés, et on établit le rapport avec des signes de mauvais pronostic.

PE' ?ME

ієрuааnec Par'іoc, 0. а kd. џHÓPHHo;m3 apa octpom neyceMm, Rev Cub M e d 2o- ó, 1g 8l.

[lpoBo^HTCH nccjiejiOBaHne pasjmnHHX aapaMeipoB Auóphhojihth^ec— koS cncTeMH y 17 namieHTOB c pa3Jitranimn mnaMH ocTpoji Jieyce- mz. TpeHHajmaTB naimeHTOB noKa3ajm bo Bcex Hccjie^osaHUfl DOJio 'KHTSJiBHHe pe3yjiBTaTH, T. e. HopMajiBHHe; ay neTNpex namieHTOB- 5hjdí odHapyJseHH HeKOTopne HapyraeHM b aHajm3ax, Y o,HHoro na- mieHTa mirante cicne, JiadopaTopHHe Haxo^Kii h Haxo^Kja npn bckph m düCH cpaBHUMH c pacnpocTpaHéHHOii BHJ''Tpiicocyji;iicTOH Koary- Jümneñ. y ojmoit namieHTim, y KOTopoi HaÓJnojajiacL ranepHdpa- HoreHeMEH, jaccMaTpiiBajicfl üobtophm centH'qecKHñ npoiicc, Ahš jiHsnpyiDTaH pe3yjn>TaTH, oÓHapy?seHHHe y ^Byx naimeHTOB c oct - poií jmMli)ou;HTapHoíi Jieycemeñ, yBS3HBaH ux c npH3HaKaïm njioxú- ro nporH03a.

BIBLIOGRAFIA

1. *Burger, T. et al.* Production and life-span of platelets and of fibrinogen in acute leukemia. ⁷³Se-selenomethionine and ⁵¹Cr (Na-Chromate) Studies. Acta Med Acad Sci Hung 35: 129, 1978.
2. *Talarico, L.; L.R. Weintraub.* Leukocytic fibrinolysis in myelomonocytic leukemia. Cancer 39: 1618, 1977.
3. *Gralnick, H.R. et al.* Intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and subclinical abnormalities. Blood 40: 709, 1972.
4. *Hirsh, J.* Hypofibrinogenemia without increased fibrinolysis in leukemia. Lancet 1: 418, 1967.
5. *Rand, J.J. et al.* Coagulation defects in acute promyelocytic leukemia. Arch Intern Med 123: 39, 1969.
6. *Rosenthal, R.I.* Acute promyelocytic leukemia associated with hypofibrinogenemia. Blood 21: 495, 1963.
7. *Brakman, P. et al.* Blood coagulation and fibrinolysis in acute leukemia. Br J Haematol 18: 135, 1970.
8. *Ogston, D. et al.* Fibrinolysis in leukemia. J Clin Pathol 21: 136, 1968.
9. *Bennett, J.M. et al.* Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) Co-operative Group. Br J Haematol 33: 451, 1976.
10. *Quick, A.J.* Fisiología y patología de la hemostasia. P. 159. Ed. El Ateneo, Barcelona, 1962.
11. *Alkjaersig, N. et al.* The mechanism of clot dissolution by plasmin. J Clin Invest 38: 1086, 1959.
12. *Dacie, J.V.; S.M. Lewis.* Practical Haematology. P. 312. 2nd ed. Toray, Barcelona, 1968.
13. *Raby, C.* Biologie des hémorragies et thromboses, Masson Cie, Paris, 1966.
14. *Kidder, W.R. et al.* The plasma protamine paracoagulation test: clinical and laboratory evolution. Am J Clin Pathol 58: 675, 1972.
15. *Merskey, C. et al.* A rapid simple, sensitive method for measuring fibrinolytic split products in human serum. Proc Soc Exp Biol Med 131: 871, 1969.
16. *Brecher, G.; E.P. Cronkite.* Morphology and enumeration of human blood platelets. J Appl Physiol 3: 365, 1950.
17. *Quick, A.* On the quantitative estimation of prothrombin. Am J Clin Pathol 15: 560, 1945.
18. *Proctor, R.B.; S.I. Rapaport.* The partial thromboplastin time with kaolin: a simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies. Am J Clin Pathol 36: 212, 1961.
19. *Stavem, P.* Hypergranular acute promyelocytic leukaemia with intravascular coagulation. Scand J Haematol 11: 249, 1973.
20. *Gralnick, H.R.; E. Abrell.* Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol 24: 89, 1973.
21. *Bick, R.L.* Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: etiology, pathophysiology, diagnosis and management. Am J Hematol 5: 265, 1978.
22. *Stefanini, M.; I.S. Murphy.* Studies on platelets. Human platelets as source of antifibrinolysin. J Clin Invest 35: 355, 1956.

23. *Pisciota, A. V. et al.* Fibrinolytic purpura in acute leukemia. *Clin Res Proc* 3: 9, 1955.
24. *Webb, H.T. et al.* Hemorrhagic thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 111: 280, 1963.
25. *French, A.J.; J.S. Lilleyman.* Bleeding tendency of T-cell lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2: 469, 1979.
26. *Campeón, L.A.A. et al.* Disseminated intravascular coagulation in childhood acute lymphocytic leukemia with poor prognostic features. *Cáncer* 41: 1642, 1978.
27. *Welsh, J. et al.* Serial fibrinogen determinations in patients with acute leukemia. *Am J Med Sci* 241: 207, 1961.
28. *Méndez, J.* Trastornos de la coagulación en las leucemias agudas. Tesis de especialista de I grado en hematología'IHI, Cuba, 1972.
29. *Riedler, G.F. et al.* Thrombocytopenia in septicemia. XIII International Congress of Hematology. P. 107, Munich, 1970.

Recibido: julio 23, 1980.

Aprobado: noviembre 17, 1980.

Dr. *Oscar Fernández Fiamos* Hospital Militar "Carlos J. Finlay" Ave. 31 y 144, Marianao.