

HOSPITAL MILITAR CENTRAL "DR. CARLOS J. FINLAY"

Asociación de mielofibrosis crónica y enfermedad de von Willebrand. Estudio de un caso

Por el Dr.:

CAP. SERV. MED. OSCAR FERNANDEZ RAMOS*

Fernández Ramos, O. *Asociación de mielofibrosis crónica y enfermedad de von Willebrand. Estudio de un caso.* Rev Cub Med (Supl.) 21: 1, 1982.

Se expone el estudio realizado del caso de una paciente cuyas manifestaciones clínicas y los resultados de las pruebas de laboratorio permitieron hacer el diagnóstico de mielofibrosis crónica con metaplasia mieloide. El estudio de la coagulación, incluidas las pruebas de función plaquetaria nos hacen plantear la asociación con la enfermedad de von Willebrand. Como se presentó el factor VIII después de la administración única de crioprecipitado, y el estudio realizado a tres hijos de la paciente descarta la posibilidad de un síndrome de von Willebrand adquirido en el desarrollo de un síndrome mieloproliferativo.

La mielofibrosis crónica con metaplasia mieloide (MFMM) está incluírla entre los síndromes mieloproliferativos desde la introducción de este concepto por *Da- mcshek*¹. En la actualidad se considera una entidad clínica y patológica bien definida; de causa desconocida y caracterizada por anemia leucoeritoblástica, hepatoesplenomegalia y fibrosis de la médula ósea². En ocasiones presenta alteraciones del mecanismo de la coagulación^{3,4}, especialmente de la función plaquetaria^{5,11}. La asociación con otras coagulopatías puede hacer difícil el diagnóstico de éstas, al ser consideradas las anomalías de la hemostasia, secundarias al proceso mieloproliferativo.

En el presente trabajo informamos el estudio realizado en una paciente donde se demostró la asociación de MFMM con enfermedad de von Willebrand (EVW).

Informe del caso

E.R.R., del sexo femenino, mestiza, de 57 años de edad, que asistió a nuestro centro por presentar palidez cutaneomucosa, astenia, sensación de repletz gástrica

* Especialista de I grado en hematología. Jefe del Servicio de hematología. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay".

y dolores en miembros inferiores de ocho meses de evolución. No se recogieron antecedentes personales de interés. Refirió que un hijo ha presentado sangramientos abundantes posextracción dentaria. En el examen físico se encontró como datos positivos: palidez ligera de piel y mucosas, esplenomegalia de 13 cm y hepatomegalia que rebasaba 7 cm el reborde costal derecho. Los

exámenes de laboratorio realizados mostraron los siguientes resultados: hemoglobina: 10,0 g/l; hematócrito: 34 vol%; reticulocitos: 2%; leucocitos: 39 000 x mm³, con 1% de promielocitos, 10% de mielocitos, 3% de juveniles, 61% de polimorfonucleares, 17% de eosinófilos, 2% de monocitos y 17% de linfocitos. La eritrosedimentación: 60 mm en una hora; el hielo sérico: 75 mm; las constantes corpusculares: normocíticas normocrómicas; la electroforesis de hemoglobina: AA; y la actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria: 160. En el medulograma no se obtuvo material y en la extensión de sangre periférica se encontró anisopoiquilocitosis, policromatofilia, punteado basófilo, anillos de Cabot, hematíes en lágrima, estomatocitos y esfeocitos. Trombocitosis con macroplaquetas, plaquetas en forma de cigarro y con seudonúcleos. El esplenograma, realizado previa preparación con plasma homólogo fresco debido a las alteraciones de la coagulación encontradas, reveló abundantes células de los sistemas granulopoyéticos, eritropoyéticos y megacariopoyéticos; la biopsia de médula ósea ¹² mostró marcada fibrosis con ausencia total de tejido mielopoyético. El cariotipo en sangre periférica fue normal, con una fórmula 46,XX. El estudio de la hemostasia, que incluye las pruebas de la función plaquetaria realizadas según los métodos habituales de nuestro laboratorio¹³, se muestra en los cuadros I y II. El estudio de la función plaquetaria se realizó también en tres hijos de la paciente. (cuadro III).

PRUEBAS	CUADRO I ESTUDIO DE LA COAGULACION	PACIENTE
	VALORES NORMALES	2
Tiempo de sangramiento (Duke) (minuto)	1-3	
Tiempo de coagulación (minuto)	5-10	7
Retracción del coágulo	Retráctil	Retráctil
Prueba del lazo	Negativa	Negativa
Conteo de plaquetas (10 ⁶ /l)	150-350	789
Tiempo de protrombina (segundo)	13	14
Protrombina residual (segundo)	>20	40
Tiempo parcial de tromboplastina (kaolín) (segundo)	30-55	65
F—VIII (%)	50-200	36
F - IX (%)	50-200	90
F - XI (%)	50-200	90

CUADRO II ESTUDIO DE LA FUNCION
PLAQUETARIA

PRUEBAS	VALORES		
	NORMALES	PACIENTE	
Tiempo de sangramiento (Ivy) (minuto)	1-5	10	
Adhesividad plaquetaria (Borchgrevink)(%)	24 58	11	
Agregación plaquetaria (ADP) (segundo)	10-13	11	

PRUEBA DE DISPONIBILIDAD DEL FACTOR PLAQUETARIO 3

	Control	Control	Paciente	Paciente
Plasma rico en plaquetas	Control	Control	Paciente	Paciente
Plasma pobre en plaquetas	Control	Paciente	Control	Paciente
RESULTADOS	32"	32"	31"	31"

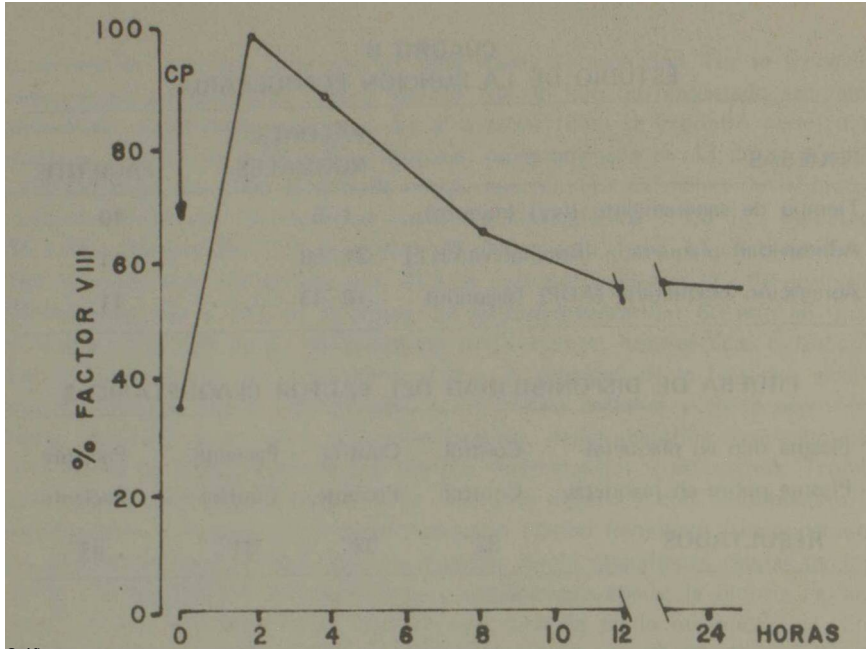
CUADRO III
ESTUDIO FAMILIAR DE LA FUNCION PLAQUETARIA

PRUEBAS	VALORES NORMALES	111-1	FAMILIARES	III-4 III-5
Tiempo de sangramiento (Ivy) (minuto)	1-5	4	4,30	5
Retracción del coágulo	Retr áctil	Retr áctil	Retr áctil	Retr áctil
Conteo de plaquetas (10 ⁶ x1)	150-350	259	180	200
Prueba del lazo	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
Adhesividad plaquetaria (% 1)	24 58	12	20	25
Agregación plaquetaria (segundo)	10-13	10	9	10
F-VIII (%)	50 200	45	36	50

En la enferma se investigaron los niveles del factor VIII antes de la administración de una dosis única de crioprecipitado correspondiente a 8 Uds. de factor VIII/kg de peso corporal, y las variaciones a las dos, cuatro, ocho, doce y veinticuatro horas (gráfico)

Otras investigaciones realizadas fueron: glicemia, urea, timol, transaminasa glutámico-pirúvica, fosfatasa alcalina sérica, calcio, fósforo, bromosulfaleína y electroforesis de proteínas, todas dentro de límites normales.

En la evolución de su estado sólo ha referido astenia y dolores en miembros inferiores, por lo que recibió tratamiento de sostén.



Gráfico

Niveles de factor VIII después de la administración de una dosis única de crioprecipitado (ocho V. factor VIII/kilo de peso) (CP: crioprecipitado).

DISCUSION

Los síntomas y signos de la MFMM es habitualmente la de anemia ligera a moderada con esplenomegalia constante, asociada con agrandamiento del hígado. Ocasionalmente presenta dolores óseos migratorios, especialmente en miembros inferiores. El cuadro sanguíneo periférico incluye la presencia de células jóvenes granulo- poyéticas y eritropoyéticas; puede asociarse con trombocitosis, trombocitopenia o con número normal de plaquetas y alteraciones morfológicas de éstas³. El diagnóstico diferencial es necesario establecerlo con la leucosis mieloide crónica, especialmente cuando esta enfermedad comienza bajo la forma de mielofibrosis¹⁴. En nuestra paciente la evolución y los resultados de las investigaciones descartaron esta posibilidad y sustentaron el diagnóstico de MFMM^{3»15}.

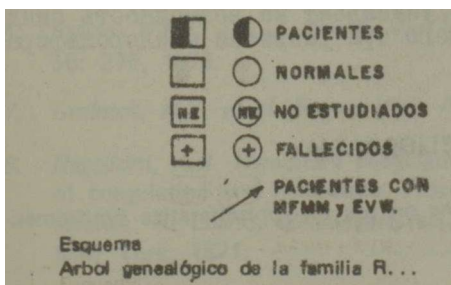
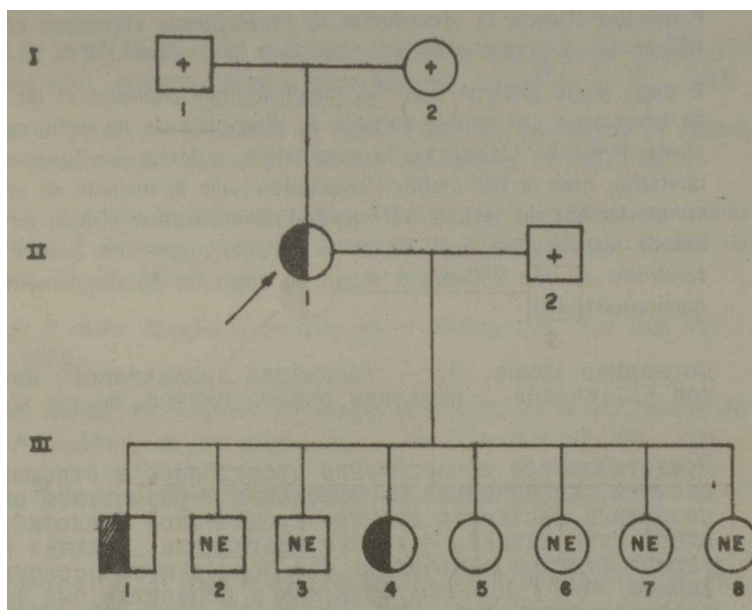
En la MFMM se han informado distintas alteraciones de la función plaquetaria^{5»11}, las que pueden presentarse o no con manifestaciones hemorrágicas. Todas éstas han sido atribuidas a la enfermedad, explicándolas por distintos mecanismos fisiopatológicos en una condición mieloproliferativa en que también está comprometido el sistema megacariopoyético. De particular interés es el síndrome de von Wille- brand adquirido en la evolución de esta enfermedad. Sin embargo, nuestra paciente mostró testículos que sustentan el diagnóstico de EVW: tiempo de sangramiento prolongado, disminución de la adhesividad plaquetaria y disminución de la actividad coagulante del factor VIII con la respuesta característica de esta enfermedad

a la administración da criopredpitado¹⁴. Esta prueba ha sido poco utilizada¹⁷, pero es considerada por alguno* Investigadores como la más confiable para el diagnóstico de esta entidad¹⁸.

En el estudio familiar (esquema) encontramos dos hijos de distintos sexos con dos pruebas alteradas (cuadro III). Cuando en un paciente con la tríada clásica se presenta este tipo de herencia el diagnóstico se da como seguro, así como también en sus familiares si tienen como mínimo una prueba de laboratorio anormal^{14/19}.

El comportamiento del factor VIII después de la administración de dosis única de crioprecipitado en nuestra paciente y las alteraciones encontradas en sus hijos, descartan la posibilidad de un síndrome de von Willebrand adquirido.

En esta familia, con excepción de un hijo, las manifestaciones clínicas han estado «sentes, por lo que podemos catalogarla como una forma ligera de la enfermedad.



Con los datos clínicos y los resultados de las pruebas heréticas y de la hemostasia, podemos concluir que la asociación de MFMM con EVW son los diagnósticos más probables en esta enferma.

SUMMARY

Fernández Ramos, O. *Chronic myelofibrosis and von Willebrand disease association. Study of one case.* Rev Cub Med (Supl.) 21: 1, 1982.

The study carried out on the case of a female patient whose clinical manifestations and the results of laboratory assays allowed us to diagnose chronic myelofibrosis with myeloid metaplasia is exposed. Coagulation study, including platelet functional test made us to State the association with von Willebrand disease. Factor VIII occurred after a single cryoprecipitate administration and the study perform to the patient's three children, exclude possibilities for von Willebrand syndrome acquired during myeloproliferative syndrome development.

RESUME

Fernández Ramos, O. *Association de myélobiose chronique et maladie de von Willebrand. A propos d'un cas.* Rev Cub Med (Supl.) 21: 1, 1982.

Il s'agit d'une patiente dont les manifestations cliniques et les résultats des examens de laboratoire ont permis d'établir le diagnostic de myélobiose chronique avec métaplasie myéloïde. L'étude de la coagulation, y inclus les épreuves de la fonction plaquettaire, nous a fait établir l'association avec la maladie de von Willebrand. Le comportement du facteur VIII après l'administration unique de cryoprécipité et l'étude réalisée chez trois fils de la patiente, nous font écarter la possibilité d'un syndrome de von Willebrand acquis au cours du développement d'un syndrome myéloprolifératif.

íepnaimec F&moc, 0. Acounauaa xporarcecKoro Mnejio<i>HÓp03a e von Willebrand . M3yqeHHe OOTOrO CJiyqaH. Rev Cub Med (Supl.) 21: 1,19S2.

ípeíCTaadeTCfí Kcc^e^oBSHae npoBe^éHHoe b oTHoraeHHH oJHOC na- urieKIKB, KjmHZ'qeckHe MaHH\$ectaii0E e pe3yjn>TaTH aH&ra3H KOTcpcS ú03B0JIHJI2 nOCTaBHTB OTarH03 XDOHBMeCKOfi MEeJI0Cf)HÓp03a C MaeJI0-mho8 MeTanjra3Heñ. ílsjrgeHúe KoaryjiHnHE, BJUnoqaH npoóu imane - TapHofi \$yHKrtM 3acT8BJWDT Hac noOTepKHyr& acconEarcnro c 3aóojte sanaaM von Willebrand Tax Kan y narmeHTKH OHJI í^akTop yill - nocjie eOTHCTBeHHoro BBejiteHim KpHonpecmiaTaja k ntioBeiíéHHoro - oócjienoBaHiú? eé xpéx jieTeñ, yKa3HBaeT na bo3mohoctb CHHJipoKa von Willebrand, npH0dneTéHHoro npa D33B0TM MHejioDOxaipepaTaB- Horo CHHipoMa.

BIBLIOGRAFIA

1. *Dameshek, W.* Some speculations on the myelopmliferative syndromes. Blood 6: 372, 1951.

2. *Estévez, J.M. et al.* Acute megakaryocytic myelofibrosis. Case report of an unusual myeloproliferative syndrome. *Am J Clin Pathol* 62: 52, 1974.
3. *Linman, J.M.; F.H. Bethel.* Agnogenic myeloid metaplasia. Its natural history and present day management. *Am J Med* 107, 1957.
4. *Papayannis, A.G. et al.* Haemostatic defects in myelofibrosis. *Acta Haematol* 51: 331, 1974.
5. *Barbui, T. et al.* Spontaneous platelet aggregation in myeloproliferative disorders. A preliminary study. *Acta Haematol* 50: 25, 1973.
6. *Cardamone, J.M. et al.* Abnormalities of platelet function in the myeloproliferative disorders. *J Am Med Assoc* 221: 270, 1972.
7. *Neemeh, J.A. et al.* Quantitation of platelet aggregation in myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 57: 336, 1972.
8. *Didisheim, P.; D.L. Brnting.* Abnormal platelet function in myelofibrosis. *Am J Clin Pathol* 45: 566, 1966.
9. *Bolín, R.B. et al.* Changes in distribution of platelet membrane glycoproteins in patients with myeloproliferative disorders. *Am J Hematol* 3: 63, 1977.
10. *Nishimura, J. et al.* Abnormalities of platelet adenine nucleotides in patients with myeloproliferative disorders. *Thromb Haemostasis* 41: 787, 1979.
11. *Corral, J.F. y otros.* Estudio de la función plaquetaria en síndromes mielo- proliferativos. I Jornada Interna de Hematología e Inmunología. Ciudad de la Habana, 30—31, Marzo, 1979.
12. *Bopha, K. y otros.* Biopsia percutánea de la médula ósea. *Rev Cub Med* 16: 45, 1977.
13. *Fernández Ramos, O. y otros.* Disfunción plaquetaria en la enfermedad de Kahler. A propósito de dos observaciones. *Rev Cub Med* 17 : 365, 1978.
14. *Gralnick, H.R. et al.* Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia. *Blood* 37: 152, 1971.
15. *Pitcock, J.A. et al.* A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis. *Ann Intern Med* 57: 73, 1962.
16. *Bowie, W.E.J.; Ch. A. Owen.* Von Willebrand's disease. *Med Clin North Am* 56: 275, 1972.
17. *Grabüick, H.R. et al.* Factor VIII. *Ann Intern Mpd* 86: 598, 1977.
18. *Hagedom, A.B.* Hereditary coagulation factor deficiencies in current concepts of coagulation and hemostasis. *Proceeding of the Quebec Coagulation Conference*. R. Losito. B. Longpré, ed., p. 107, F.K. Schattner Verlag Stuttgart. New York, 1971.

19. *Hernández, P.* Enfermedad de von Willebrand. Antecedente histórico y criterios diagnósticos. Actualidad en Hematología e Inmunología. Información de Ciencias Médicas. Simposio sobre diátesis hemorrágica. IV Parte. No. 4, p. 1, 1978.

Recibido: noviembre 27, 1980.

Aprobado: noviembre 30, 1980.

Dr. *Oscar Fernández Ramos*

Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay"

Calle 46 No. 3709 esa. 39 Playa. Ciudad de La Habana.