REVISTA CHILENA DE PEDIATRIA

Vol. 30

ABRIL - MAYO DE 1959

N.os 4 - 5

TRABAJOS ORIGINALES

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA HEMOFILIA

Dras. IDETTE FALAH L., AMANDA FRITIS y GLORIA TORIELLO

Servicio de Pediatría, Dr. J. Schwarzenberg, Hospital San Juan de Dios.
Cátedra Extraordinaria de Pediatría del Prof. Dr. A. Steeger.

Con motivo de la hospitalización de 2 niños con hemofilia observados en nuestro Servicio, hemos creído de interés actualizar este síndrome que tantas novedades ha presentado desde el año 1952 hasta la fecha.

Hasta 1952 el término hemofilia estaba reservado para una afección bien definida que sólo se presentaba en varones y era transmitida por la mujer.

Esta afección era considerada como resultado de una deficiencia congénita (globulina antihemofílica) que se traducía en un tiempo de coagulación prolongada.

Después de esta fecha (1952) se ha hecho evidente la deficiencia de otros factores precursores de la tromboplastina como ser, el componente tromboplástico del plasma (C. T. P.) y el antecedente tromboplástico del plasma (A. T. P.) que dan lugar a cuadros diferentes¹⁻²⁻³⁻⁶.

En la actualidad 5 factores se suman a la clásica globulina antihemofílica (G. A. H.) en la producción de estos cuadros: los dos nombrados anteriormente (C. T. P. y A. T. P.) y los factores D, X y Hageman.

Actualmente la hemofilia se considera como un síndrome que agrupa un conjunto de entidades nosológicas debidas a la disminución o ausencia de distintas proteínas plasmáticas cuya deficiencia origina cuadros clínicos que revisten modalidades genéticas, de pronóstico y de tratamiento diferentes.

De acuerdo con el concepto más aceptado se pueden distinguir 3 etapas en el

proceso de la coagulación de la sangre (cuadro N° 1).

CUADRO N° 1
COAGULACION DE LA SANGRE

I Fase:

II Fase:

III Fase:

I fase. En la primera fase los precursores de la tromboplastina globulina antihemofílica (G. A. H.) componente tromboplástico del plasma (C. T. P.), antecedente tromboplástico del plasma (A. T. P.), factores X, D, y Hageman en combinación del factor de las plaquetas del factor tisular forman la tromboplastina.

II fase. La conversión de protrombina en trombina requiere, además de la tromboplastina activa, la concurrencia de 3 factores: Ca ionizado; Factor lábil o proacelerina o factor V y Factor estable o proconvertina o factor VII (unido a la vitamina K).

III fase. La conversión del fibrinógeno en fibrina por acción de la trombina (cuadro N° 1).

El síndrome hemofílico es la expresión de una alteración de la 1 fase del proceso de coagulación de la sangre por deficiencia más comúnmente de alguna de las 3 globulinas siguientes: globulina antihemofílica (G. A. H.), componente tromboplástico del plasma (C. T. P.) y antecedente tromboplástico del plasma (A. T. P.). La deficiencia de los otros 3 factores antes mencionados es menos frecuente de encontrar.

Herencia. La hemofilia se consideraba como exclusiva del sexo masculino heredándose como carácter recesivo ligado al sexo, siendo la mujer portadora. En la actualidad esto se acepta para la Hemofilia A y B. Genéticamente en éstas es posible encontrar mujeres enfermas como resultado de la unión de un hombre afectado con una mujer portadora.

La hemofilia C se transmite por un factor dominante no ligado al sexo por lo que se puede presentar en mujeres.

Formas clínicas del síndrome hemofílico.

Las principales formas son las siguientes: Hemofilia A o clásica por deficiencia de globulina antihemofílica (G. A. H.), la más frecuente (78 a 88% de los casos).

Hemofilia B o Enfermedad de Christmans por deficiencia del componente tromboplástico del plasma (C. T. P.). Frecuencia: 7 a 14%.

Hemofilia C por deficiencia del antecedente tromboplástico del plasma (A. T. P.). Frecuencia: 1-3%.

Hemofilia de Hageman por deficiencia del factor de Hageman.

Las hemofilias por deficiencia de factor X. D. están mal individualizadas y tienen mucha similitud con la hemofilia C (cuadro N° 2).

CUADRO N° 2

CLASIFICACION DE LAS HEMOFILIAS

Hemofilia (deficiencia de factores formadores de la tromboplastina — I fase de coagulación).	
Hemofilia A o clásica:	deficiencia factor G. A. H.
Hemofilia B o Enfermedad Christmans:	deficiencia factor C. T. P.
Hemofilia D:	deficiencia factor A. T. P.
Hemofilia X:	deficiencia factor D.
Hemofilia Hageman:	deficiencia factor X.
	deficiencia factor Hageman

Sintomatología del síndrome hemofílico.

Se manifiesta por hemorragias provocadas sea por macro o micro traumatismo, sea por infecciones. En general son desproporcionados a la cuantía de la hemorragia.

En el recién nacido encontramos hemorragias por malas ligaduras del cordón.

En el período de lactantes son frecuentes las hemorragias de la mucosa nasal por cuadros febriles y por traumatismos.

Con la deambulación y la mayor actividad física del niño se producen grandes hematomas frente a traumatismos mínimos (boca nariz); también hemorragias viscerales (hígado-bazo) en tubo digestivo, vías urinarias, cavidades pleural, peritoneal, etc.

En niños mayores se agregan las intervenciones quirúrgicas desde una extracción dentaria hasta laparotomías en que no se ha hecho previamente un estudio de la coagulación sanguínea.

La hemartrosis es una lesión muy característica tomando, codo, rodillas, tobillos, etc., produciendo claudicación de la función articular. La hemorragia puede producirse también en el interior del hueso yuxta articular y puede recidivar con frecuencia.

Los episodios hemorrágicos pueden repetirse en ciclos de 5 a 8 semanas aproximadamente. Al principio de la vida la hemorragia es fácilmente absorbida y los síntomas duran sólo algunos días pero a medida que se repiten pueden producirse lesiones degenerativas que llevan a la fijación de la articulación.

La sintomatología clínica es semejante en los tipos de hemofilia siendo en la A y B de formas más floridas pero también se suele encontrar diferentes grados de intensidad de hemofilia del mismo tipo.

Sustancias anticoagulantes. La alta frecuencia de las transfusiones en los casos de hemofilia, logra despertar la capacidad antigénica del organismo generándose anticuerpos anticoagulantes que van a intervenir inhibiendo la formación de tromboplastina, por lo cual, a pesar de colocar nuevas transfusiones en estos pacientes no se logra bloquear la hemorragia.

Estos anticuerpos se presentan en el 5%. Si se permanece un tiempo sin colocar nuevas transfusiones, desaparecen pero pueden reaparecer después de una

nueva serie de transfusiones. Se ha tratado con ACTH o con cortisona siendo los resultados discutidos.

DIAGNÓSTICO

La clínica orienta hacia el diagnóstico de síndrome hemofílico por: a) el carácter provocado de las hemorragias, b) el antecedente familiar y c) en general el sexo.

El laboratorio rubrica este diagnóstico y nos da las variantes de la hemofilia a través de los siguientes tests.

1. Tiempo de coagulación en tubo siliconado en que se elimina casi totalmente el factor roce (Tiempo normal 30-40 min.). Está prácticamente siempre prolongado.

El tiempo de coagulación en tubo corriente a 37° puede estar normal y este hecho no descarta el diagnóstico.

2. Consumo de protrombina muy reducido debido a la insuficiente utilización de la protrombina durante la coagulación por falta de tromboplastina. Este test no es específico del Síndrome Hemofílico pero se encuentra en todas sus variantes.

3. Prueba de Rosenthal se basa en la corrección del anormal consumo de protrombina del paciente por la adición de plasma fresco o adsorbido con sulfato de Bario, o suero normal.

4. Test de generación de tromboplastina que descubre el factor proteico o globulínico ausente o fuertemente disminuido y la clasificación del tipo.

Para explicar estas dos pruebas se tiene que considerar que en el plasma normal fresco están presentes la G. A. H., el C. T. P. y el A. T. P. En el suero normal están presentes el C. T. P. y el A. T. P. pero no la G. A. H., en el plasma adsorbido por SO 4 Ba están presentes la G. A. H. y el A. T. P. pero no el C. T. P.

La G. A. H. permanece en la sangre una vez extraída, hasta menos de 12 horas, así que sólo se encuentra en el plasma normal o adsorbido con SO 4 Ba frescos.

El C. T. P. permanece en el plasma o sangre hasta alrededor de 8 días. El A. T. P. al parecer tiene duración indefinida. (Cuadro Nº 3).

CUADRO Nº 3

PERMANENCIA DE FACTORES TROMBOPLASTICOS DEL PLASMA EN:

	A.H.G.	C.T.P.	A.T.P.
Plasma normal fresco	(—)	+	+
Suero normal	(—)	+	+
Plasma adsorbido con SO 4 Ba	(—)	(—)	+

La corrección de la sangre del paciente por el agregado de plasma normal fresco, o conservado, suero normal o por plasma normal absorbido con SO 4 Ba nos da los diferentes tipos de hemofilia. Lo mismo se consigue usando como correctivo sangre de hemofílicos A-B o C conocidos anteriormente. (Cuadro Nº 4).

CUADRO Nº 4

CORRECCION DE LA 1ª FASE DE LA COAGULACION DE LA SANGRE DEL PACIENTE POR AGREGADO DE:

Tipo de Hemofilia	A	B	C
Plasma normal fresco	—	+	+
Suero normal	(—)	+	+
Plasma conservado	(—)	+	+
Plasma normal del SO 4 Ba	+	(—)	+
Plasma Hemofilia A	(—)	—	+
Plasma Hemofilia B	—	(—)	—
Plasma Hemofilia C	—	—	(—)

Corrige (+). No corrige (—).

Tratamiento.

Teniendo en consideración que los síntomas de hemofilia se manifiestan por rupturas vasculares (a consecuencia de traumatismos o de intervenciones quirúrgicas o infecciones), el tratamiento preventivo consiste en evitar los traumatismos a los que los niños están más expuestos que los adultos y estar preparado de antemano en caso de intervención quirúrgica.

El tratamiento debe enfocarse desde el punto de vista local y general.

Tratamiento local. Tiende a disminuir el aporte de sangre al sitio de sangramiento: compresión local (manual o por vendas elásticas), aplicaciones frías (bolsa de hielo), aplicaciones de trombina en polvo en la superficie sangrante.

En caso de grandes hemartrosis se puede usar hialuronidasa previa extracción de cierta cantidad de sangre⁶.

Este tratamiento local está especialmente indicado en caso de hematomas, hemartrosis, y extracciones dentarias. En este último caso el dentista puede confeccionar previamente a la intervención un aparato de prótesis especial.

Tratamiento general. Es a base de transfusiones de sangre o plasma para reponer el factor plasmático disminuido o ausente.

Este tratamiento está condicionado al tipo de hemofilia. En la hemofilia en que el factor (G. H. A.) ausente o fuertemente disminuido sobrevive hasta 12 horas al ser extraída la sangre normal, la transfusión debe ser de sangre o de plasma fresco, o de plasma congelado inmediatamente después de extraída. La cantidad de sangre debe ser suficiente y repetida ya que la G. A. H. actúa una vez inyectada sólo algunas horas (menos de 12 horas).

La sangre fresca debe ser reservada para los casos de sangramientos profusos en caso de anemia aguda.

El plasma debe usarse en cantidades de 2.5 cc por kilo-hora para las primeras 10 horas y después 1 cc por kilo-peso-hora hasta el cese de la hemorragia.

El uso de la fracción I de Cohn del plasma que contiene G. A. H. y fibrinógeno tiene los siguientes inconvenientes:

- a) debe ser preparada con sangre fresca.
- b) es cara.
- c) puede transmitir la hepatitis sérica.
- d) parece favorecer el desarrollo de anticoagulantes circulantes en los hemofílicos. Estas sustancias se encuentran en la fracción pseudoglobulínica del plasma y contrarresta el efecto de la G. A. H. a causa de su actividad antitromboplástica. Van Creveld² ha comprobado que el uso de ACTH puede disminuir temporalmente la actividad anticoagulante de estas sustancias antitromboplásticas.

Hemofilia B: El tratamiento de la Hemofilia B es más simple por cuanto el factor ausente C. T. P. se encuentra en la sangre conservada hasta una semana de su extracción y demora más en desaparecer.

En las demás formas se puede usar sangre o plasma conservado.

CASOS CLÍNICOS

Se presentan los resúmenes de dos casos clínicos observados en el Servicio.

Caso 1.

Obs. clínica 277276.

Fecha ingreso: 17-IX-1958.

Edad: 4 años 5 meses.

Talla: 94 cms.

Peso: 13.100 grs.

Motivo de consulta: por epistaxis a repetición.

Al examen físico niño pálido con deficiente desarrollo pondo estatural.

Antecedentes personales: Epistaxis a repetición que se inicia desde los 8 meses de edad durante el curso de sarampión. Ante traumatismos mínimos presenta equimosis hemartrosis de codo, rodilla, tobillos que se han reabsorbidos ad-integrum. Melenas a repetición.

Antecedentes hereditarios: 1 hermano hemofílico, 2 tíos maternos fallecidos por hemofilia.

Examen de Laboratorio: Tiempo de sangría: 2 min.

Tiempo de coagulación en tubo corriente a 37°: 63 min.

Tiempo de coagulación en tubo siliconado: 60 min.

Tiempo de protrombina: 11 seg.

Consumo de protrombina: 11 seg. (control 40 seg.).

Tiempo de recalcificación (de coagulación en plasma): 12 min.

Determinación Factor lábil: 100%.

Determinación Factor estable: 100%.

Determinación Protrombina: 100%.

(Método de Owren).

Generación de tromboplastina: nula. Se corrige con la adición de plasma fresco normal adsorbido con SO 4 Ba.

Actividad fibrinolítica del suero negativa.

Recuento de plaquetas normal.

Diagnóstico de Hemofilia A.

Caso Nº 8.

Obs. clínica 285357.

Edad: 7 años.

Fecha ingreso: 6-XI-1958.

Peso: 21 kilos.

Talla: 114 cms. al año de edad.

Edad de comienzo: Por epistaxis durante cuadro gripal.

Motivo de consulta: Hemorragias por herida cortante.

Antecedentes personales: Hemorragias, piel (equimosis), mucosas (epistaxis, gingivorragias), articulares (codo, rodilla).

Antecedentes hereditarios: 2 tíos hemofílicos, 1 hermano hemofílico.

Exámenes de Laboratorio:

T. de sangría: 3 min.

T. de coagulación en tubo corriente a 37°: 31 min.

T. de coagulación en tubo siliconado: 120 min.

T. de Protrombina: 12 seg.

Consumo de protrombina: 12.2 seg.

Determinación factor lábil: 100%.

Determinación factor estable: 100%.

Determinación de protrombina: 100%.

Recuento de plaquetas: normal.

TABLA N° 1

Nº correlativo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Edad	4 a. 5 m.	11 a.	11 a.	14 a.	16 a.	22 a.	26 a.	7a.	16 a.	4 a.
Edad de comienzo	8 m.	4 a.	5 a.	10 a.	2 a.	6 a.	8 a.	1 a.	3 a.	2 a.
Forma de comienzo	Epistaxis	Extrac. dentar.	Extrac. dent.	Op.	Epistaxis	Extr. dent.	Op.	Epistaxis	Epistaxis	Trauma- tismo
Motivo de consulta	Epistaxis	Herida traum.	Traumat.	Gingivorr.	Def. artic.	Def. art.	Hem. ocul.	Herida traum.	Hem. F.I.D.	Hem. frontal
Antecedentes hereditarios	1 her. 2 tíos	1 tío 1 abue.	1 prim.	2 prim.	Descon.	1 her. 2 seb.	No acus.	1 her. 2 tíos	1 herm.	2 tíos
Hemorragias: Piel	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++
Mucosas	+++	++	++	++	++	++	+++	+++	++	++
Articulares	++	(—)	(—)	(—)	(—)	+++	++	+++	++	(—)
Digestivas	++	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	+	(—)
Deformaciones articulares	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	++	++	(—)	+	(—)
Transfusiones	25	25	15	20	100	60	50	60	15	10
Diagnóstico	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A

TABLA N° 2

Número correlativo	N.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
T. de coagulación tubo corriente 37°	10'	63'	11'	15'	13'	38'	21'	20'	31'	15.5'	18'
T. de coagulación tubo siliconado	40-30'	60'	50'	48'	56'	60'	60'	50'	120'	96'	80'
T. de sangría M. Duke	1-3'	2'	05'	3'	2'	05'	3'	2.5'	3'	3'	2.5'
T. de Protrombina	12"	12"	13"	12"	12"	12"	13"	12"	12"	13"	12"
Consumo de Protrombina	40"	4"	12"	10"	12"	12"	12"	12"	12"	12"	13"
Recuento de Plaquetas	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Determinación Factor Lábil	100%	100	100	100	100	100	100	100	80	100	100
Determinación Factor Estable	100%	100	90	90	90	100	85	100	100	100	80
Determinación de T. de protrombina	100%	100	100	100	100	100	99	100	100	100	95
Actividad fibrinolítica	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
Generación de tromboplastina	Suf.	Nulo	Ins.	Ins.	Nulo	Nulo	Ins.	Ins.	Nulo	Nulo	Ins.
Diagnóstico	—	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A

Generación de tromboplastina: nula. Se corrige con la adición de plasma fresco normal absorbido con SO 4 Ba.

Diagnóstico Hemofilia A.

En las siguientes tablas (tablas 1, 2) se muestran los caracteres clínicos y de laboratorio de 10 casos de hemofilia observados en el Servicio desde el año 1954.

En la tabla N° 1 vemos que todos los enfermos presentan antecedentes hereditarios, salvo el caso N° 5, hijo de padres desconocidos, y del caso N° 7, en que ignora estos antecedentes.

La edad de aparición de los primeros síntomas fluctúan entre los 8 meses y los 10 años, la forma de comienzo ha sido por epistaxis en 4 casos, por extracciones dentarias en cuatro casos y por intervenciones quirúrgicas en 2 casos. El motivo de consulta fué por hemorragias en siete casos y en tres por deformaciones articulares. Las hemorragias más frecuentes fueron en: a) mucosas, todos los pacientes; b) piel, todos los pacientes; c) articulares, en siete casos; d) digestivas, en dos casos.

Todos los enfermos han recibido transfusiones, algunos de ellos hasta 100 (caso 5). Ninguno presentó anticuerpos post-transfusionales.

De los 10 casos observados, 9 presentan hemofilia de tipo A y sólo en 1 caso la clasificación nos dió hemofilia de tipo B o enfermedad de Christmas.

RESUMEN

Los autores dan a conocer dos casos de hemofilia tipo A en niños de 4 y 7 años de edad, hospitalizados y controlados en el Hospital San Juan de Dios.

Se revisan 10 casos de hemofilia que han logrado reunir desde 1952, analizando sus características clínicas y terapéuticas, junto a los nuevos conceptos etiopatogénicos.

SUMMARY

HEMOPHILIA.

The authors presents 2 cases of hemophilia type A in children of 4 and 7 years of age, hospitalized in the San Juan de Dios Hospital of Santiago, Chile.

10 cases of hemophilia recollected since 1952 were reviewed. They analyzed the clinical and therapeutic aspects in accordance to the new etiopathogenic concepts.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—DAMESHEK, W. y M. STEFANINI. — The Hemorrhagic Disorders. 1955.
- 2.—WINTROBE. — Hematología. 1956.
- 3.—STURGES. — Hematología. 1957.
- 4.—LARRAIN, C. — Rev. Chilena de Pediatría. Febrero-Marzo 1958.
- 5.—HARMON, M.; A. ZIPURSKY and M. LAHEY. — A Study of Hemophilia. Journal of Diseases. Children. 93:4. 1957.
- 6.—PEDIATRIA. — Hematología. 1957.
- 7.—INTROZZI, PAOLO. — Gaceta Sanitaria. 12:18, 1958.

DISCUSIÓN

Dr. Raúl Hernández: Comunica que desde 1956 han reunido en el Hospital Roberto del Río 16 casos de Hemofilia, de los cuales 12 de tipo A y 4 de tipo B.

Estos niños acuden a los hospitales donde no encuentran otro tratamiento que las transfusiones. Estima que debería estudiarse la manera de marcar en alguna forma a estos enfermos debido a que acuden siempre a los servicios de urgencia por algún hematoma, donde los abren creyendo que son abscesos y provocan anemias agudas. El mejor tratamiento para estos hematomas es el hielo local. La hialuronidasa no ha dado buenos resultados.