

REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

Vol. 31

ABRIL DE 1960

Nº 4

ARTICULOS ORIGINALES

PSEUDOHEMOFILIA B

Deficiencia en globulina antihemofílica asociada a prolongación del tiempo de sangría. Descripción clínica y de las modificaciones del mecanismo hemostático en tres casos.

Dr. CAMILO LARRAÍN

Departamento de Hematología, Cátedra de Medicina del Prof. Alejandro Garretón,
Hospital "José Joaquín Aguirre". Santiago. *

INTRODUCCIÓN

Del complejo grupo de síndromes hemorrágicos que se agrupan bajo la denominación común de Pseudohemofilia, y que presentan un tiempo de sangría prolongado, se ha desglosado en los últimos años una entidad en la que se agrega a la alteración del tiempo de sangría una deficiencia en globulina antihemofílica¹⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹²⁻¹³. Se ha convenido en darle el nombre de Pseudohemofilia B¹⁰, con el objeto de separarla de aquellos cuadros hemorrágicos que presentan como única anomalía de laboratorio el alargamiento del tiempo de sangría: Pseudohemofilia vascular¹¹ o Pseudohemofilia A⁸; como también de la hemofilia A o clásica (debida a una deficiencia en globulina antihemofílica). De esta última enfermedad la diferencian la modalidad de transmisión hereditaria, ya que lo hace a través de rasgo mendeliano dominante, se presenta en los dos sexos, suele evidenciar púrpura petequiral, y, como ya se dijo el tiempo de sangría está prolongado.

En el presente trabajo se analizan tres casos clínicos de esta afección y se exponen los principales hallazgos clínicos y de laboratorio que permitieron su individualización.

CASUÍSTICA

CASO Nº 1: J. Valenzuela C. Niño de cinco años que en los últimos años ha presentado epistaxis repetidas e importantes que han obligado a consultar servicios de urgencia y a hospitalizarlo en repetidas ocasiones en diversos centros hospitalarios, habiéndole sido administradas numerosas transfusiones sanguíneas. Pequeñas heridas cortantes provocan sangramiento prolongado, y mínimos traumatismos son seguidos de extensas equimosis. El interrogatorio de la madre revela ausencia de antecedentes de hemorragias en la familia; ella presentó epistaxis en su adolescencia; pero no después. El padre es aparentemente sano; sus abuelos maternos y sus tíos maternos no presentan una tendencia hemorrágica. En el examen físico buen estado general, palidez, petequias en la región lumbar, escapular y en antebrazo izquierdo, equimosis de las extremidades inferiores, resto del examen físico normal; no hay artropatías. Exámenes de laboratorio: hemograma, hemoglobina 11 gm, leucocitos y fórmula leucocitaria normales, mielograma por punción esternal en límites normales, recuentos previos de plaquetas en cifras normales; repetidas determinaciones anteriores de tiempo de sangría han oscilado entre 17 y 32 minutos. El estudio de hemostasis en tabla Nº 1.

CASO Nº 2: R. Prost. Niño de once meses. A los cuatro meses epistaxis intensas; estas se repiten y son severas; suele presentar equimosis. Atendido en el hospital Arriarán por una poliomielititis epidémica que curó sin dejar secuelas. El examen físico es normal. Antecedentes hereditarios: la madre no presenta tendencia

* Con la ayuda de la Fundación W. K. Kellogg.

hemorrágica, un tío abuelo materno solía presentar epistaxis, el resto de la familia materna es aparentemente sano. El padre padece una diabetes y enfermedad vascular hipertensiva, no sangra, una tía paterna padece epistaxis de cierta intensidad, la abuela paterna falleció al parecer después de haber presentado epistaxis repetidas. Exámenes de laboratorio. En determinaciones previas el tiempo de sangría fué muy prolongado y el número de las plaquetas en cifra normal alta. El estudio de hemostasis va en tabla N° 1. El estudio electroforético de las proteínas del suero sanguíneo dió valores normales.

CASO N° 3: A. López A. Paciente de 19 años. Desde la infancia epistaxis repetidas y extensos hematomas consecutivos a pequeños traumatismos. A los 15 años de edad la incisión quirúrgica de un hematoma infectado fué seguida de sangramiento abundante y prolongado. En esa oportunidad recibió 12 transfusiones sanguíneas que no parecieron ejercer un efecto favorable. En los últimos años epistaxis frecuentes, a veces abundantes pero que no le impiden realizar una actividad relativamente normal; en una ocasión alveolorrágica post exodoncia de 10 días de duración. Ha debido hospitalizarse en tres o cuatro ocasiones por la impotencia funcional que le producen los hematomas. El examen físico revela un buen desarrollo ponderal y estatural, no hay estigmas congénitos ni anomalías corporales; no hay tampoco telangiectasias (en cuya búsqueda se ha insistido), ni secuelas de hemartrosis. Los exámenes de laboratorio de rutina han sido siempre normales. Recuentos de plaquetas, determinaciones de tiempo de sangría y de coagulación practicados con anterioridad en otros laboratorios han mostrado valores en límites normales.

Antecedentes familiares: Su madre presentaba epistaxis en la infancia, en la edad adulta metrorragias, alveolorrágias post extracción dentaria, hemoptisis en una ocasión y después de sus partos metrorragias repetidas. Pequeños traumatismos le provocan equimosis extensas. El examen físico es normal. El hermano mayor del paciente presentaba una franca tendencia hemorrágica, equimosis frecuentes y sangramientos prolongados tras traumatismos mínimos o por pequeñas heridas. Murió a consecuencias de un traumatismo después del cual presentó intensa epistaxis y hematemesis. Una hermana presenta epistaxis frecuentes, a veces intensas, equimosis y menorragias; por esto ha recibido numerosas transfusiones. Dos hermanas aparentemente no sangran. El abuelo materno presentaba tendencia hemorrágica (epistaxis repetidas y gingivorragias), síntomas que persistieron a lo largo de toda su vida. Tres primos maternos, cuyo padre no sangra, presentan epistaxis frecuentes, dos de ellos han alcanzado la edad adulta y el tercero la adolescencia.

RESULTADOS

En la tabla N° 1 se exponen los resultados de los estudios de hemostasis de los tres pacientes, así como de aquellos miembros de sus familias que fué posible estudiar. El tiempo de sangría estaba prolongado de una manera evidente en los tres pacientes. Cabe anotar que este hecho estuvo lejos de ser constante en el paciente N° 3, y personalmente pudimos comprobar valores normales en determinaciones previas a las anotadas en la tabla.

La prueba del lazo practicada en los pacientes N° 1 y N° 3 fué intensamente positiva en el primero y repetidamente negativa en el otro.

El tiempo de coagulación en vidrio estuvo en límites normales en todos los pacientes, en cambio el tiempo de coagulación en tubo impregnado en silicón dió resultados persistentes si bien moderadamente anormales: 70 a 90 minutos. Este último hecho habla siempre en favor de una alteración de alguna de las proteínas que intervienen en el mecanismo de la coagulabilidad².

El consumo de protrombina fué francamente anormal en el paciente N° 1, estaba en una cifra límite en el paciente N° 2, y normal en el paciente N° 3.

El estudio de la generación de la tromboplastina dió como resultado incapacidad para generar tromboplastina al ensayar el plasma adsorbido de cada uno de los pacientes. Esta alcanzó a 18% en el paciente N° 1, a sólo 8% en el paciente N° 2, y a 55% en el paciente N° 3; se trataba en éste de una insuficiencia moderada pero persistentemente anormal. Este hallazgo demostró la deficiencia en globulina antihemofílica (tromboplastinógeno) que existía en los tres enfermos. (Tabla N° 1). La generación de tromboplastina utilizando como material en estudio el suero de cada uno de los pacientes dió resultados normales; ello descarta la deficiencia en factor PTC (componente tromboplástico del plasma) y del factor Stuart.

Los valores de protrombina (método en un tiempo de Quick) fueron normales, indicando que no había una deficiencia en protrombina, factor V, factor VII ni de fibrinógeno. Las determinaciones químicas

TABLA Nº 1

	Paciente Nº 1 J. Volenzuela		Paciente Nº 2 R. Frost Rojas		Madre de paciente Nº 2		Padre pa- ciente Nº 2		Paciente Nº 3 A. López A.		25 Mayo 1959 500 ml plasma		Madre de paciente Nº 3		Felicitas, Angélica, Elba López, (hermanas del paciente Nº 3)				Tomás (primo)
	Noviembre 1956 19	23	Junio de 1958 18	25	Junio de 1958 25	30	Junio 1958 30	7	12	Noviembre 1958	antes	después	Julio 1957 17	Abril 1959 24	Julio 1957 17	Abril 1959 24	Mayo 1958 14	Dic. 1959 28	Abril 1959 13
Tiempo de sangría (Duke), (minutos)	13	20	20	20	—	7,5	—	—	17	—	14	20	18	—	15	—	9	9,5	—
Tiempo de coagulación en vidrio (Lee y White, minutos)	13,5	—	—	19	10,5	9,5	11	—	10	—	—	—	9	—	15	—	9,5	11,5	11
Tiempo de coagulación en silicón (minutos)	70	—	—	—	45	—	45	—	75	70	—	—	50	—	40	—	—	—	35
Prueba del lazo (Madison)	Positiva	—	—	—	—	Negativa	—	—	Du- dosa	Nega- tiva	—	—	Positiva débil	—	Nega- tiva	—	Nega- tiva	—	—
Actividad protrombínica del plasma (Método de Quick)	75%	—	100%	100%	—	80%	—	—	100%	100%	—	—	100%	—	100%	—	100%	—	—
Factor V	100%	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Consumo de protrombina a la hora (segundos)	16	—	8	12	27	—	15,8	—	18	—	—	—	15,5	—	32	—	—	—	30
Retracción del coágulo	In- tensa	—	In- tensa	In- tensa	In- tensa	In- tensa	—	—	In- tensa	In- tensa	—	—	In- tensa	—	In- tensa	—	In- tensa 34	—	Intensa
Recuento de plaquetas (miles por mm ³)	270.	—	180.	230.	209	—	—	—	323.	—	—	—	In- tensa	—	In- tensa	—	Normal	—	Normal
Fibrinógeno (mgrms por 100 ml)	—	—	515	—	—	—	—	—	480	—	—	—	412.	—	379.	—	—	—	—
Actividad fibrinolítica (Método de Adelson)	—	—	No hay	—	—	—	—	—	No hay	—	—	—	—	—	—	—	—	No hay	—
Test de la generación de la tromboplastina (Biggs) (% de lo normal)																			
A. Plasma adsorbido del paciente	18%	22%	19%	8%	—	95%	—	—	—	67%	44%	87,5%	90%	110%	110%	—	—	110%	80%
B. Suero del paciente	90%	100%	105%	110%	—	—	—	—	90%	80%	—	—	105%	—	105%	—	—	—	—
C. Plasma adsorbido y suero del paciente simultáneamente	10%	—	23.	—	100%	100%	100%	—	50%	25%	—	—	—	115%	—	105%	—	—	78%
D. Plaquetas del paciente	—	100%	—	108%	—	—	—	—	100%	100%	—	—	87,5%	—	90%	—	100%	—	—
E. Plasma adsorbido, suero y plaquetas de paciente simultáneamente	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15%	—	—	85%	—	—	—	—	—	—
F. Plasma adsorbido normal incubado con suero del paciente (act. anticoag.)	—	—	104%	—	—	—	—	—	—	100%	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tipo de sangramiento	Epistaxis Equimosis Petequias		Epistaxis		No sangra		No sangra		Epistaxis Hematomas				Epistaxis Metrorragias Equimosis Hemoptisis		No sangra	No sangra	Epistaxis Menorragias Equimosis		Epistaxis

cas de este último fueron normales en los casos que se procedió a esta determinación. No existía tampoco aumento de la actividad fibrinolítica. La presencia de un anticoagulante del tipo del antitromboplastinógeno (antiglobulina antihemofílica) pudo descartarse en los pacientes N° 2 y N° 3 mediante la incubación del suero del paciente con plasma normal adsorbido procediendo en seguida al estudio de la generación de la tromboplastina⁴.

El estudio de las plaquetas mostró en todos los casos cifras y morfología normales. Sin embargo el hecho de observarse en estos pacientes un tiempo de sangría prolongado y en uno de ellos una prueba del lazo intensamente positiva, atributos constantes de la insuficiencia de las plaquetas (trombopenia) hizo necesario proceder al estudio de un posible déficit funcional de estas. Se procedió por ello a estudiar la capacidad tromboplástica de ellas lo que se realizó a través de dos métodos que dieron resultados concordantes. El primero consistió en estudiar la generación de la tromboplastina de las plaquetas de cada uno de los pacientes utilizando plasma adsorbido y suero normales. Puede verse en la tabla N° 1 que en todos los casos la generación de tromboplastina utilizando plaquetas de los pacientes fué normal. El segundo método utilizado consistió en estudiar la capacidad tromboplástica de las plaquetas añadiendo concentrados de estas a sangre de paciente que padecía púrpura trombopénica idiopática, observando a continuación si se producía la normalización del consumo de protrombina deficiente. Se procedió para ello de la manera siguiente: Se extrajo la sangre del paciente N° 2 utilizando recambio de jeringas y material siliconado mezclándose prontamente por inversión en proporción de 9 a 1 con solución al 1% de Sequestrene en un tubo siliconado. Se centrifugó en seguida la sangre primeramente a 1.500 revoluciones durante 10 minutos con el objeto de obtener plasma rico en plaquetas, y luego a 3.000 revoluciones por minuto durante 20 minutos con el objeto de poder separar las plaquetas, las que se depositan en el fondo del tubo. Se lavó a continuación el concentrado de plaquetas así obtenido, por dos veces con solución salina y se resuspendió a continuación en solución salina en una cantidad equivalente al 40% de la cantidad original de

plasma. Se depositó después el concentrado de plaquetas en diversas concentraciones en tubos de vidrio no impregnados (tabla N° 2), agregándose a cada tubo 2 ml de sangre de un paciente que presentaba un púrpura trombopénico idiopático, sangre obtenida previo recambio de jeringas en material siliconado. Se observó a continuación el consumo de protrombina de la mezcla al cabo de una hora, comparando el resultado obtenido con el de un control normal en el que las plaquetas se prepararon de una manera similar; y con el efecto de solución salina. Los resultados anotados en la tabla N° 2 indican existencia de actividad tromboplástica en las plaquetas del paciente, pues el consumo de protrombina deficiente pudo ser corregido si bien con una intensidad algo inferior a la demostrada por las plaquetas del control normal. Al repetir esta experiencia en el paciente N° 3 se observó también capacidad tromboplástica normal de las plaquetas de éste.

TABLA N° 2

INVESTIGACION DE LA CAPACIDAD TROMBOPLASTICA DE LAS PLAQUETAS EN LA PSEUDOHEMOFILIA B (paciente N° 2: E. Frost)

Corrección del deficiente consumo de protrombina de púrpura trombopénica.

Sangre total 2 ml.; púrpura trombopénica (consumo de protrombina)				
Concentrado de plaquetas (mls.)	0,025	0,05	0,10	0,20
Plaquetas del paciente N° 2. Consumo de protrombina (segs.)	8,9	12.	19,4	41.
Plaquetas del control normal. Consumo de protrombina (segs.)	14.	36.	61.	130.
Solución salina. Consumo de protrombina (segs.)	9,5	10,8	11,8	12,7

Estudio de los miembros de la familia de los pacientes. Este se pudo realizar parcialmente en los pacientes N° 2 y N° 3. En el paciente N° 2 el estudio de hemostasis de ambos progenitores fué normal. En el paciente N° 3 repetidos estudios de hemostasis de la madre, de sus tres hermanas y de un primo materno revelaron de una manera consistente el alargamiento del tiempo de sangría en la madre y en dos de sus hermanas; pero la generación de la tromboplastina; utilizando plasma adsorbido con sulfato de bario

fué normal, descartando (por lo menos en las pruebas realizadas en varias ocasiones) en ellas la deficiencia en globulina antihemofílica. La capacidad tromboplástica de las plaquetas medida en el test de la generación de la tromboplastina fué también normal, como asimismo los demás tests de hemostasis.

Efecto de la inyección de plasma fresco en la duración del tiempo de sangría y en la generación de la tromboplastina del plasma adsorbido del paciente N° 3. La administración de 500 ml de plasma fresco en este paciente no fué seguida de modificación alguna del tiempo de sangría. Alcanzaba este 14 minutos antes de la inyección; una nueva determinación practicada 30 minutos después de terminada la infusión de plasma dió un tiempo de sangría de 20 minutos. La generación de tromboplastina del plasma adsorbido en cambio se modificó favorablemente, ascendiendo de 44% a 87%, lo que sólo puede atribuirse a un aumento de la tasa de globulina antihemofílica como consecuencia de la inyección de plasma normal.

DISCUSIÓN

La identidad clínica de los pacientes N° 1 y N° 2 es evidente, en ellos la tendencia hemorrágica se manifiesta por fácil aparición de equimosis, desarrollo espontáneo de petequias y epistaxis de repetición, en ocasiones prolongadas. El cuadro clínico tiene así rasgos que semejan la sintomatología de las trombopenias (equimosis y petequias) y otros que se presentan en las hemofilias: hematomas. Muy probablemente dada la corta edad de los dos pacientes no han aparecido otros síntomas que eventualmente pudieran presentarse en ellos, tales como alveolorragias post extracción dentaria, etc. El paciente N° 3 no presenta púrpura petequeal, predominando en él la tendencia a los hematomas con traumatismos mínimos y las epistaxis repetidas.

La deficiencia en globulina antihemofílica en el plasma de los tres pacientes fué claramente demostrada por el test de la generación de la tromboplastina, el que señaló la disminuída capacidad de generación de esta al utilizar plasma adsorbido (que normalmente conserva la globulina antihemofílica). No fué posible

realizar una investigación más extensa de los miembros de las familias de los pacientes N° 1 y N° 2 con el objeto de haber establecido un posible déficit similar en mujeres, como se ha descrito en esta condición⁵⁻⁶⁻⁸⁻¹⁰⁻¹²⁻¹³, lo que representa un rasgo que separa la Pseudohemofilia B de la hemofilia clásica. No existía anormalidad de la generación de la tromboplastina en los cuatro miembros de la familia del paciente N° 3, lo que hace muy improbable la existencia en ellos de una disminución de la globulina antihemofílica.

La prolongación tan manifiesta del tiempo de sangría en esta condición, como pudo observarse en estos casos, y la positividad de la prueba del lazo en uno de ellos, es de gran interés. Considerada por algunos como la expresión de un fenómeno meramente vascular¹⁻⁹, no se puede evitar el asociarla a un defecto plaquetario ya que ambas alteraciones son más o menos constantes en las trombopenias. De ahí el que siendo normal el número de las plaquetas en la Pseudohemofilia B se haya investigado la posible existencia de un déficit funcional de estas en dicha afección. Los estudios destinados a establecer la existencia de una alteración funcional de las plaquetas han demostrado indemnidad de los diversos factores que en estas se describen⁶, y en nuestros casos el estudio de la función tromboplástica (factor plaquetario N° 3) fué completamente normal. Es pues difícil aceptar la idea de una alteración plaquetaria responsable de la sintomatología "capilar" de la enfermedad.

Los estudios realizados con el objeto de establecer una anormalidad morfológica de los capilares en la enfermedad, han sido contradictorios, pues si bien estos presentaban un aspecto distorsionado en los casos de Alexander y Goldstein¹ y de Schulman⁹, fueron completamente normales en otros¹²⁻¹³. Por lo demás se ha señalado anomalías de la forma de los capilares en sujetos completamente normales².

Es de gran interés la demostración hecha por Nilsson en pacientes que padecen una Pseudohemofilia B de que la inyección de un factor plasmático presente en la fracción 1-0 de Blomback y Blomback^{6,7}, distinto de la globulina antihemofílica y del fibrinógeno es capaz de normalizar el tiempo de sangría prolongado en estos pacientes. Este hecho no sólo

lo tiene enorme importancia en el conocimiento patogenético de la afección, sino que además abre un camino terapéutico. Por lo demás diversos autores han señalado el acortamiento del tiempo de sangría en esta enfermedad después de la inyección de plasma normal⁹, no necesariamente fresco¹²; de ahí que la ausencia de respuesta favorable (persistencia de tiempo de sangría prolongado) que se observó después de la inyección en nuestro paciente N° 3 pudo ser distinta si se hubiera administrado una dosis mayor. Se observó en cambio un aumento a lo normal del contenido en globulina antihemofílica con la inyección. Esto hace suponer que la acción del plasma se ejerza no a través de la globulina antihemofílica, sino a través de otro mecanismo.

La herencia de la enfermedad parece estar en relación con la trasmisión de un factor mendeliano dominante de variable expresividad⁷⁻¹². No fué posible en nuestros casos demostrar la presencia de la enfermedad en los otros miembros de las familias estudiadas; pero este estudio ha sido incompleto. Es interesante considerar en el caso del paciente N° 3 la existencia de un síndrome hemorrágico en otros miembros de la familia, en los cuales la única anomalía de laboratorio consistía en el alargado tiempo de sangría. Este hecho plantea el problema de las relaciones entre la Pseudohemofilia B y la pseudohemofilia vascular o Pseudohemofilia A.

RESUMEN

Se describen las historias clínicas y los hallazgos de laboratorio de tres pacientes de 5, 1, y de 19 años respectivamente, que presentaban un síndrome hemorrágico caracterizado por epistaxis, hematomas, alveolorragias y en uno petequias. El estudio de laboratorio mostró un tiempo de sangría prolongado (superior a 14 minutos) y una deficiencia en globulina antihemofílica que se demostró mediante el test de la generación de la tromboplastina. La administración de plasma fresco en uno de los casos mejoró el contenido en globulina antihemofílica; pero no acortó el tiempo de sangría. Algunos de los miembros de la familia del caso N° 3 presentaban síndrome hemorrágico y alarga-

miento del tiempo de sangría; pero no presentaban disminución del contenido de globulina antihemofílica.

SUMMARY

PSEUDOHEMOPHILIA B.

Clinical histories and laboratory findings of three patients aged 5, 1 and 19 years, respectively are reported. All of them presenting a hemorrhagic syndrome characterized by epistaxis, hematomas, gingival bleedings and, in one case, petechiae. Laboratory study shows a prolonged bleeding time (above 14 minutes) and an antihemophilic globulin deficiency demonstrated by means of the thromboplastin generation test. In one of the cases, the administration of fresh plasma improved the antihemophilic globulin content, but did not reduce the bleeding time. Some ones of the relatives of the N° 3 presented a hemorrhagic syndrome and a lengthening of the bleeding time, but no diminution of the antihemophilic globulin content.

ZUSAMMENFASSUNG

PSEUDOHAEMOPHILIE B.

Ueber die Krankengeschichten von und die Laboratoriumsbefunde bei drei Patienten im Alter von 5, bzw. 1 und 19 Jahren, die ein Blutungs-syndrom zeigten, das durch Nasenbluten, Haematome, Zahnfleischblutungen und in einem Falle durch Petechien charakterisiert war, wird Bericht erstattet. Die Untersuchung im Laboratorium ergab eine verlängerte Blutungszeit (über 14 Minuten) und einen Mangel an antihäemophilen Globulin, der mittels der Thromboplastingenerationsprobe nachgewiesen wurde. Durch Verabfolgung von frischen Plasma stieg in einem der Fälle der Gehalt an antihäemophilem Globulin an, aber die Blutungszeit wurde nicht verkürzt. Einige der Familienmitglieder des Falles N° 3 zeigten ein Blutungssyndrom und eine Verlängerung der Blutungszeit, aber keine Verringerung des Gehalts an antihäemophilem Globulin.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—ALEXANDER, B. and GOLDSTEIN, R. — Dual haemostatic defect in pseudohaemophilia. *Journal of Clinical Investigation*. 32:551, 1953.
- 2.—JAMRA, M. A.; VIERA, C. V.; LICHTENSTEIN, R. y RIBEIRO LEITE, M. O. — Capillaropatía constitucional. Forma de Von Willebrand y forma capilar simple. *Rev. hosp. Chn.* 7:12, 1952.
- 3.—LARRAIN, C. — El síndrome hemofílico. Diagnóstico y formas clínicas. Un análisis de 60 casos. *Revista Médica de Chile*. 80:219, 1953.
- 4.—LARRAIN, C. — Hemofilia clásica asociada a desarrollo de anticoagulantes. *Revista Médica de Chile*. (Por publicarse).
- 5.—LARRIEU, M. J. et SOULIER, J. P. — Déficit en facteur anti-hémophilique A, chez une fille, associé a un trouble de saignement. *Revue d'Hématologie*. 3:361, 1953.
- 6.—NILSSON, I. M.; BLOMBACK, M.; JORPES, E.; BLOMBACK, B. and JOHANSSON, S. — Von Willebrand's Disease and its Correction with Human Plasma Fraction 1-0. *Acta Medica Scandinavica*. 159:179, 1957.
- 7.—NILSSON, I. M.; BLOMBACK, M. and FRANCKEN, O. — On an Inherited Autosomal Hemorrhagic Diathesis with Antihemophilic Globulin (AEG) Deficiency and Prolonged Bleeding Time. *Acta Medica Scandinavica*. 159:35, 1957.
- 8.—QUICK, A. — Hemorrhagic Diseases. Lea and Febiger, Philadelphia, 1957.
- 9.—SCHULMAN, I.; SMITH, CH.; ERLANDSON, M. and FORT, E. — Vascular Hemophilia: A Familial Hemorrhagic Disease in Males and Females characterized by combined anti-hemophilic globulin deficiency. *A. M. A. Journal of Diseases of Children*. 90:526, 1955.
- 10.—SINGER, K. and RAMOT, B. — Pseudohaemophilia Type B: Hereditary Haemorrhagic Diathesis characterized by Prolonged Bleeding Time and Decrease in Antihemophilic Factor. *A. M. A. Archives of Internal Medicine*. 97:515, 1956.
- 11.—STEFANINI, M. and DAMESHEK, W. — The Hemorrhagic Disorders. Grune and Stratton, New York, 1955.
- 12.—VALBERG, L. S. and MALCOM BROWN, G. — Hemorrhagic Capillary Disorder Associated with Antihemophilic Globulin Deficiency. *Medicine*. 37: 181, 1958.
- 13.—VAN CREVELD, S.; JORDAN, F. L. J.; PUNT, K. and VEDER, H. A. — Deficiency of Antihemophilic Factor in a Woman, Combined with a Disturbance in Vascular Function. *Acta Medica Scandinavica*. 150:381, 1955.

Agradecemos a los médicos del Servicio de Medicina y del Laboratorio del Hospital "Roberto del Río" la oportunidad de haber estudiado el caso N° 1 y a los Drs. Hille y Ramos del Hospital "Manuel Arriarán" el haber podido estudiar el caso N° 2.

*
* *
*