

Diagnóstico Etiológico de las Hemorragias Mucocutáneas: una Tarea Pendiente



**XVII CONGRESO CHILENO HEMATOLOGIA
VII CONGRESO MEDICINA TRANSFUSIONAL**

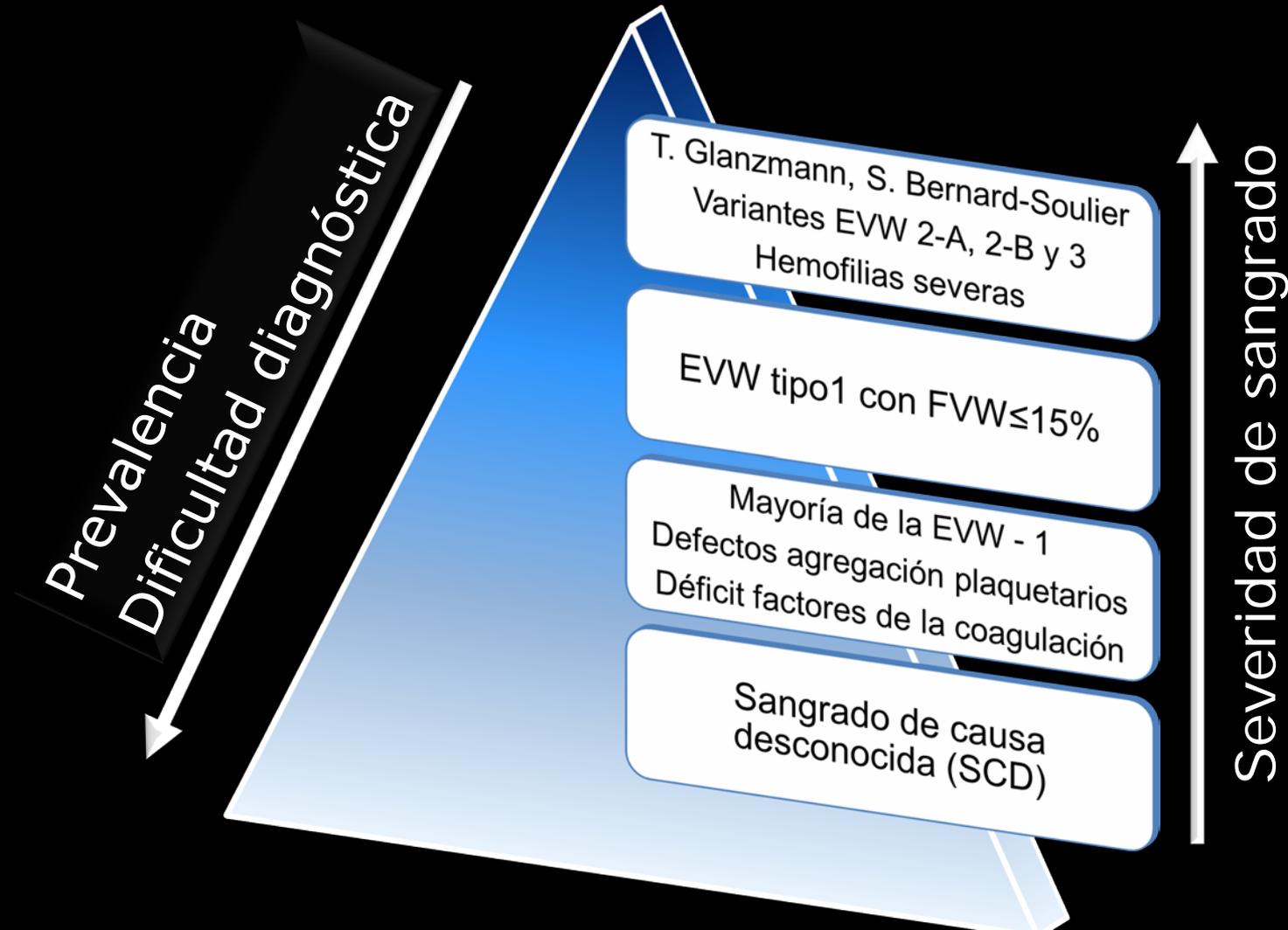
27 AL 30 DE OCTUBRE DE 2010
HOTEL DE LA BAHÍA, COQUIMBO

TERESA QUIROGA, MD
DIEGO MEZZANO, MD



DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA-ONCOLOGÍA Y LABORATORIOS CLÍNICOS
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Enfermedades hemorrágicas de tipo hereditaria: severidad del sangrado, frecuencia y dificultad diagnóstica



Problemas frente al diagnóstico de las HMC

1. Dificultades para identificar cuándo el sangrado es anormal.
2. HMC se presentan con el mismo patrón de sangrado y existe una pobre o nula correlación entre las alteraciones de laboratorio y la magnitud del sangrado.
3. HMC incluyen tanto defectos hemostáticos de la hemostasia 1^{ra}, hemostasia 2^{ra} y algunas alteraciones del sistema fibrinolítico.
4. Pruebas de laboratorio de *screening* no son específicas y sensibles en la detección de estos trastornos sangrado leve.
5. La EVW Tipo 1 y la mayoría de los defectos de la función plaquetaria presentan dificultades diagnósticas.
6. Entre los genuinamente sangradores, 50% o más de los pacientes no llegan a un diagnóstico definitivo luego de un completo estudio de laboratorio.



Dificultades para identificar cuándo el sangrado es anormal

ALTA PREVALENCIA DE

Enfermedades
genuinas
EVW, DFP

Síntomas de
sangrado en la
población
normal

Sangradores
genuinos con
diagnóstico
desconocido

- El valor más bajo reportado para cada síntoma de sangrado fue de 25% en hombres y 46% en las mujeres (Sadler JE *et.al.* T&H 2000).
- Entre 1.019 mujeres jóvenes, sanas, 73% tenían un síntoma de sangrado, 43% tenían dos síntomas y 23% más de dos síntomas (Friberg B *et.al.* Acta Obstet Gynecol Scand 2006).
- En 299 sujetos sanos, "auto-clasificados" como no sangradores: después de una entrevista directa, admitieron presentar: epistaxis y/o equimosis y/o gingivorragia. (Quiroga T *et.al.* Haematologica 2007).



Dificultades para identificar cuándo el sangrado es anormal

ALTA PREVALENCIA DE

Enfermedades
genuinas
EVW, DFP

Síntomas de
sangrado en la
población
normal

Sangradores
genuinos con
diagnóstico
desconocido



EVW:

-0.82% (Rodeghiero F. Blood 1987)

-35-100 pacientes/ millones de personas (Sadler JE *et.al.* T&H 2000)

-Defectos de la función plaquetaria (DFP):

-prevalencia desconocida

-Otras HMC con causa conocida:

-prevalencia desconocida



El perfil de síntomas no diferencia la patogénesis de la hemorragia

Síntomas	EVW/DFP% n=113	SCD % n=167
Menorragia	92.9 (42)*	87.8 (49)*
Equímosis	77.9	77.8
Epistaxis	76.1	79.0
Cauterización	23.0	26.3
Hemorragia post-extracción dental	73.9 (46)*	59.3 (59)*
Gingivorragia	55.8	52.7
Hemorragia post-parto	33.3 (12)*	64.7 (17)*
SEAHP	52.2	47.3
Hemorragia quirúrgica	52.6 (38)*	43.5 (69)*
Hemorragia post-ingesta de aspirina	44.1 (34)*	27.4 (73)*
Historia familiar de HMC	89.3	83.8

Adaptado de Quiroga T *et al.* Haematologica 2007;92:357

*: Valores en paréntesis reflejan el número de individuos expuestos al riesgo.
DFP : Defecto de función plaquetaria. SCD: Sangrado de causa desconocida.



El perfil de síntomas no diferencia la patogénesis de la hemorragia

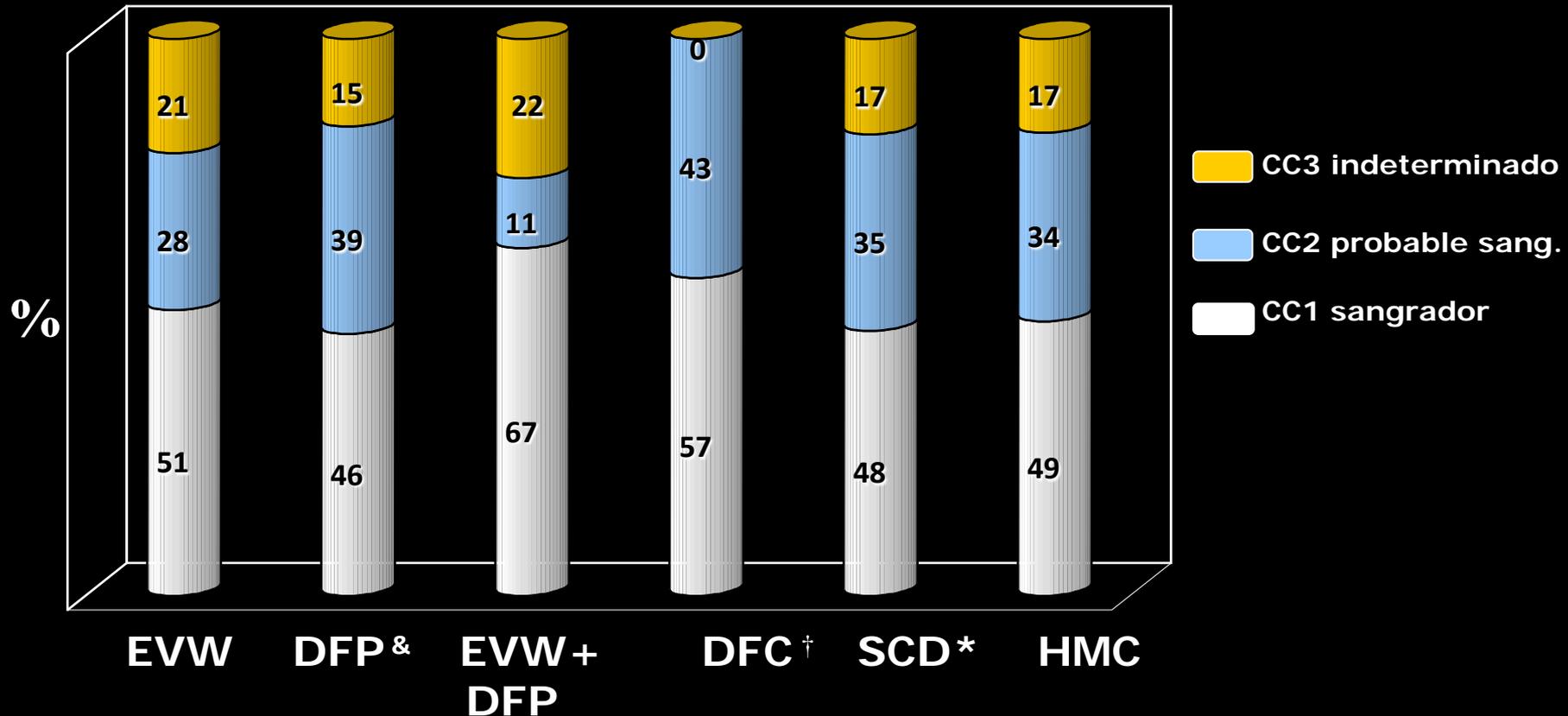
Síntomas	EVW/DFP% n=113	SCD % n=167	Controles% n=299
Menorragia	92.9 (42)*	87.8 (49)*	0.3 (72)*
Equímosis	77.9	77.8	19.1
Epistaxis	76.1	79.0	25.1
Cauterización	23.0	26.3	1.0
Hemorragia post-extracción dental	73.9 (46)*	59.3 (59)*	0.0 (120)*
Gingivorragia	55.8	52.7	12.7
Hemorragia post-parto	33.3 (12)*	64.7 (17)*	0.0 (8)*
SEAHP	52.2	47.3	1.3
Hemorragia quirúrgica	52.6 (38)*	43.5 (69)*	0.0 (82)*
Hemorragia post-ingesta de aspirina	44.1 (34)*	27.4 (73)*	0.0 (185)*
Historia familiar de HMC	89.3	83.8	51.0

Adaptado de Quiroga T *et al.* Haematologica 2007;92:357

*: Valores en paréntesis reflejan el número de individuos expuestos al riesgo.
DFP : Defecto de función plaquetaria. SCD: Sangrado de causa desconocida.



Correlación entre Clasificación Clínica y Clasificación Diagnóstica



√ Pobre o nula correlación entre las alteraciones de laboratorio y la magnitud del sangrado.



HMC no está Restringido a Desórdenes de la Hemostasis Primaria

Entre 4% (Quiroga T *et.al.*2007) y 22% (Gupta PK *et.al.*2007) de todos los pacientes que consultan por HMC tienen alguna deficiencia de factor de coagulación leve o moderada.

HMC es el motivo de consulta principal de los pacientes con deficiencia hereditaria de PAI-1 (Fay WP *et.al.*1992,1997) y α -2-antiplasmina (Favier R *et.al.*2001). Los pacientes con síndrome de plaquetas Quebec tienen aumento de uroquinasa intraplaquetaria (Veljkovic DK *et.al.*2008) y mejoran los síntomas de sangrado con inhibidores de la fibrinólisis (Sheth PM *et.al.*2003).



¿Son las Pruebas Globales de la Hemostasia de Utilidad en el Diagnóstico de HMC?

Sistema de la Coagulación: TTPA, TP and TT.

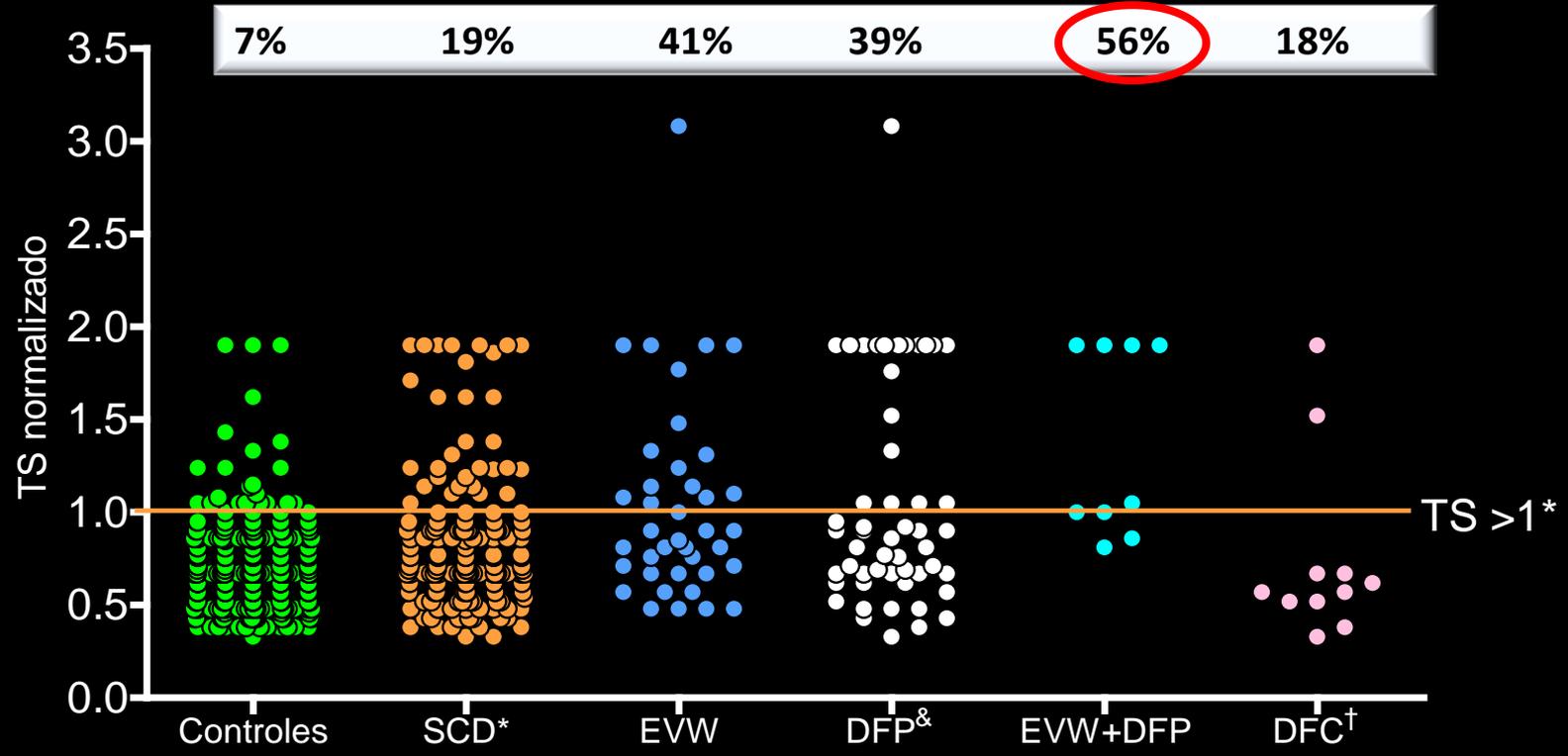
Estas pruebas son muy útiles para detectar defectos en las vías extrínseca, intrínseca y común del sistema de la coagulación.

Hemostasia primaria: Tiempo de Sangría (TS) y PFA-100[®].

¿Siguen siendo útiles?



La Sensibilidad del Tiempo de Sangría en el Estudio de Pacientes con HMC.

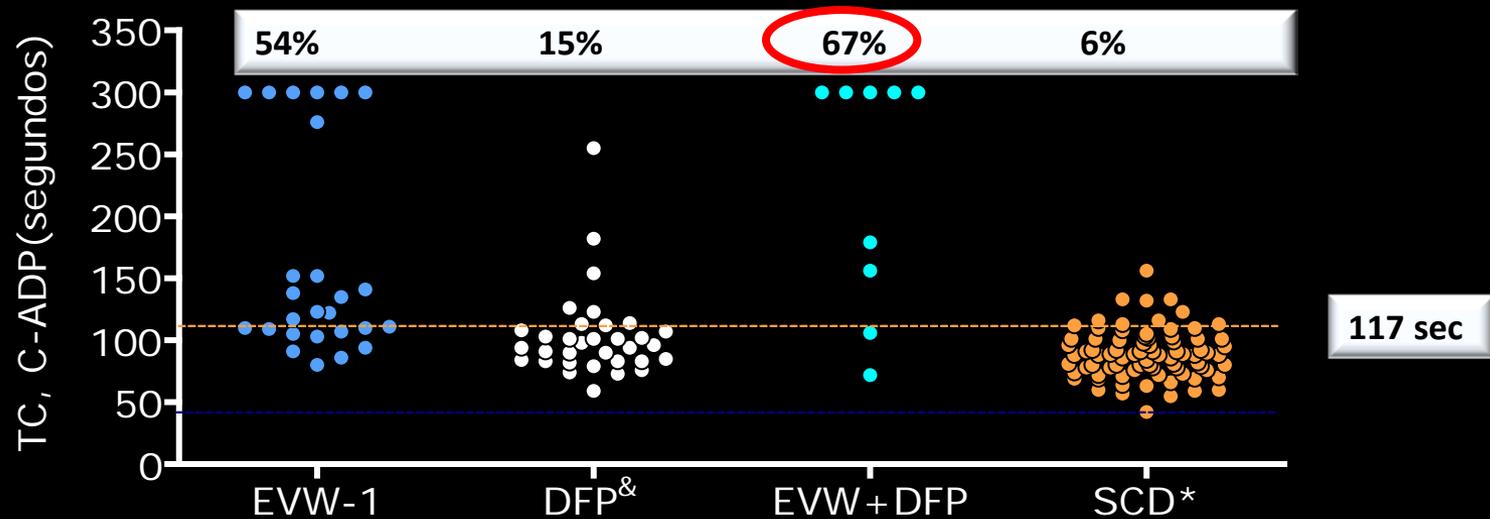
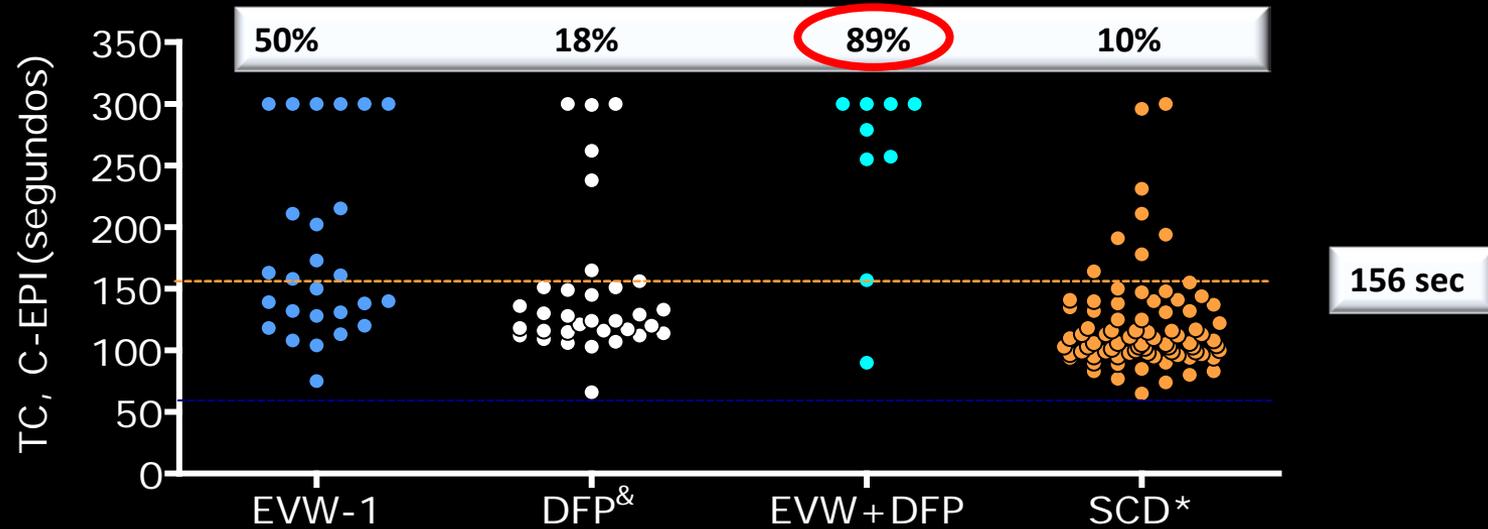


* TS Prolongado >11min en >6a; TS>7min en <7a

SCD*: Sangrado de causa desconocida; DFP&: defecto de función plaquetaria; DFC†: Deficiencias de factores de la coagulación.



La Sensibilidad del PFA-100[®] en el Estudio de Pacientes con HMC



DFP&: defecto de función plaquetaria SCD*: Sangrado de causa desconocida.



Estudio de Laboratorio

Primero: Pruebas globales de la Hemostasia

Segundo : Pruebas Específicas para diagnosticar:

- EVW
- Defectos de la función plaquetaria
- Deficiencias de los factores de la coagulación

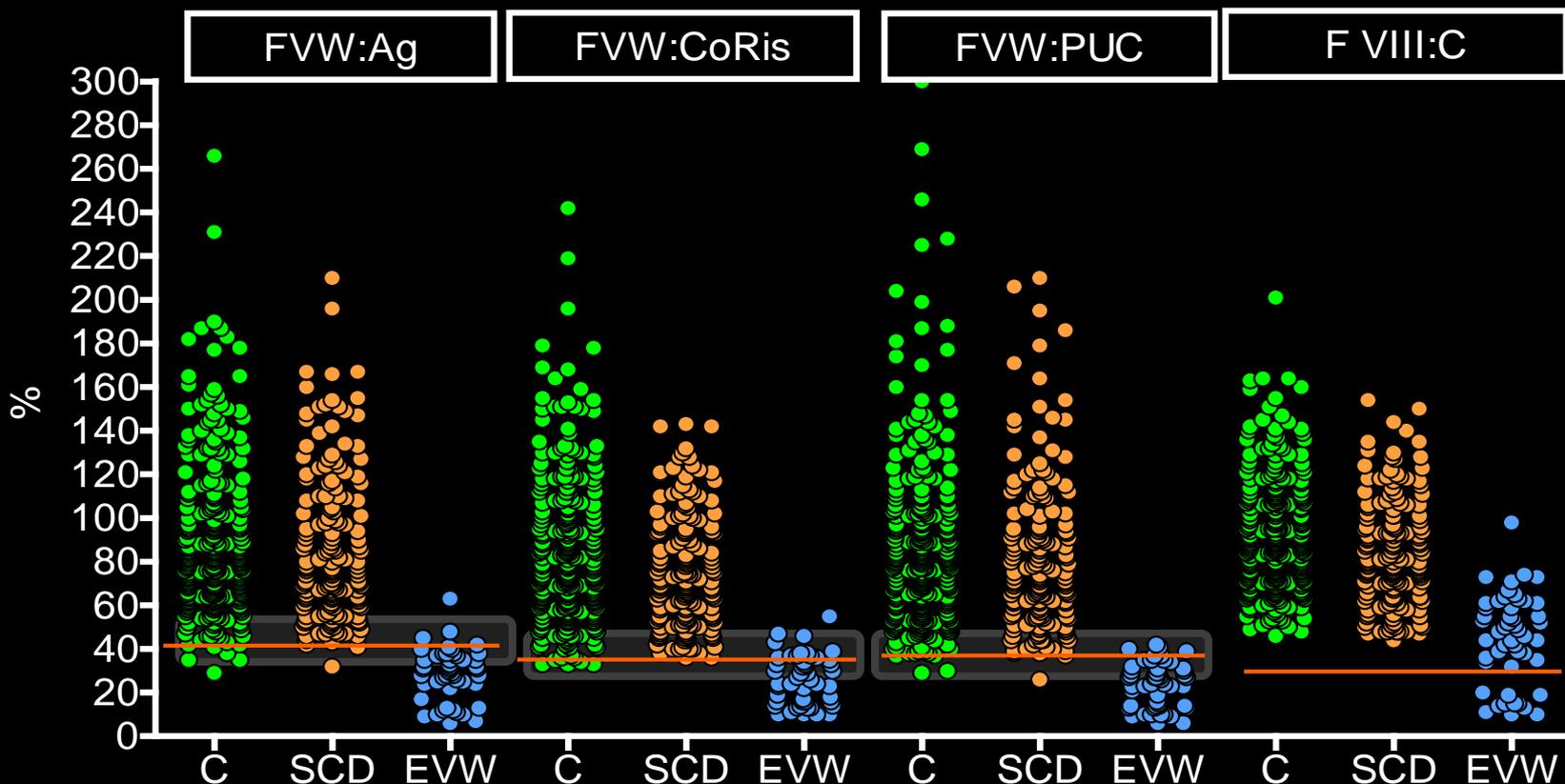


Dificultades en el Diagnóstico de EVW tipo 1

- Falta de marcadores genéticos en el diagnóstico clínico.
- Su diagnóstico está basado en una disminución del FVW plasmáticos, y por definición, 2,5% de una población normal tiene sus valores bajo el punto de corte.
- Amplio el rango normal. FVW se comporta como un reactante de fase aguda y sus niveles plasmáticos aumentan con la edad.
- FVW plasmático: débil predictor de sangrado.
- ¿Debemos considerar el tipo ABO en el diagnóstico?



Distribución de FVW en Controles y Pacientes con SCD y EVW



EVW criterios de diagnóstico: 2 o más variables \leq 2,5th percentil (299 controles), excluyendo FVIII

— cut-off \leq 2.5th percentile: FVW:Ag \leq 42%, FVW:CoRis \leq 37%, FVW:PUC \leq 39%, FVIII:C \leq 35%

C: controles n=299; SCD: sangrado de causa desconocida=167; EVW n=50



Prueba de Agregación Plaquetaria

1962

- Light Transmission Aggregometry (LTA): descrita por **Born *et. al.***; **O'Brien *et. al.***

1976

- Workshop on Platelet Function Testing, Division of Blood Diseases and Resources, NHLBI (**Day *et. al.***)

1988

- British Committee for Standards, publica una guía detallada para realizar e interpretar el ensayo de la agregación plaquetaria (AP).

2005

- NASCOLA muestra que las guías no fueron adoptadas (**Moffat *et. al.***)
- Propuesta para la prueba de agregación y secreción plaquetaria (**Zho *et. al.***)

2008

- CLSI entrega directrices sobre cómo realizar la prueba de AP con la intención de lograr una uniformidad mundial (**Christie *et. al.***)

2009

- Informe de la Subcomisión de la Fisiología de plaquetas SSC-ISTH (**Cattaneo *et. al.***)

✓ LTA es aún el "Gold standard" para el diagnóstico de DFP.

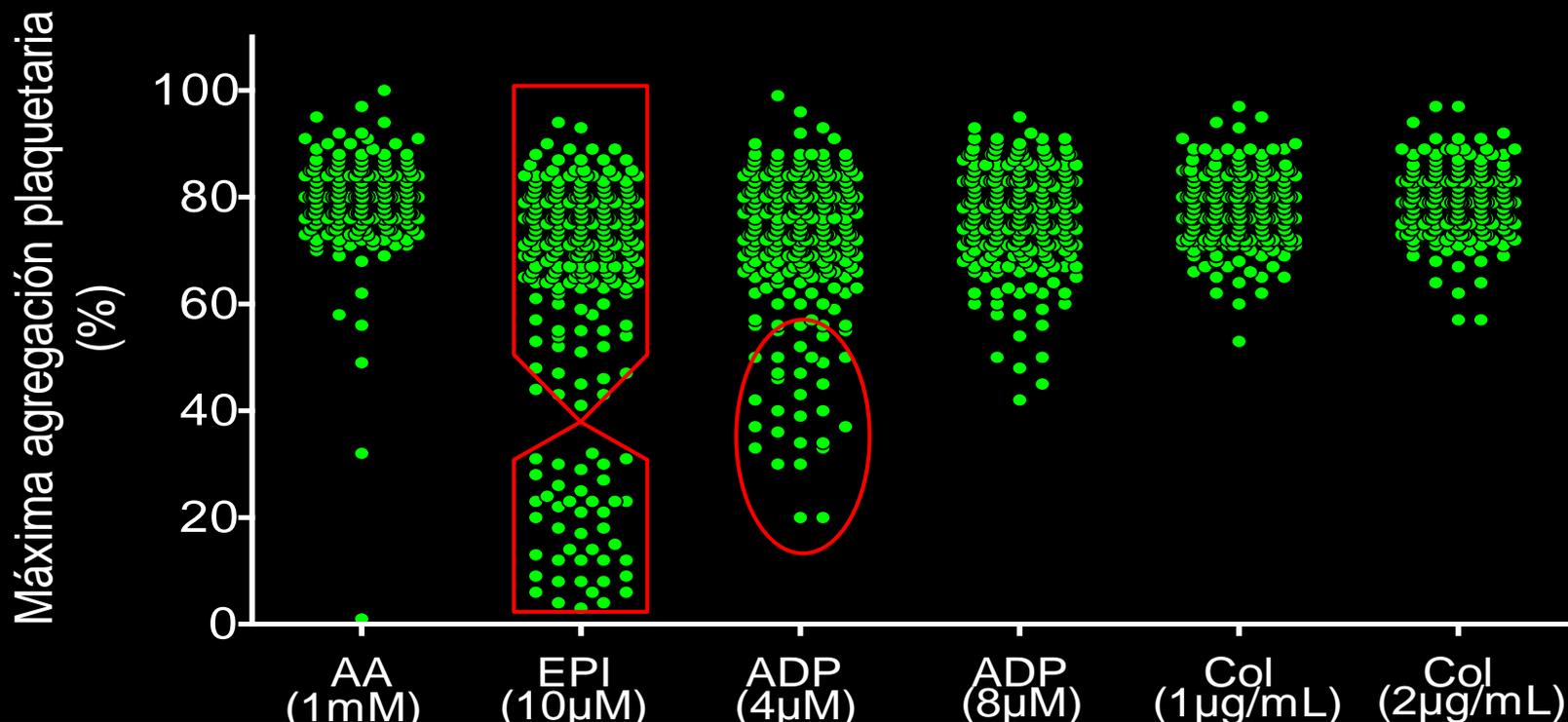


Agregación Plaquetaria: Variables Pre-analíticas, Analíticas y Post-analíticas

Variable	Consideración
Pre-analítica	<ul style="list-style-type: none">➤ Ingesta de drogas: Aspirina, AINE´s., alimentos.➤ Concentración de citrato, T^a de almacenamiento y tiempo transcurrido antes de hacer la AP.
Analítica	<ul style="list-style-type: none">➤ PRP: Rcto plaquetario ajustado y no ajustado➤ Aspectos técnicos➤ Agonista: tipo y concentración➤ Personal entrenado
Post-analítica	<ul style="list-style-type: none">➤ Valores de referencia➤ Análisis de curvas de agregación➤ Interpretación



Distribución de la Máxima Agregación Plaquetaria con Diferentes Agonistas en Controles

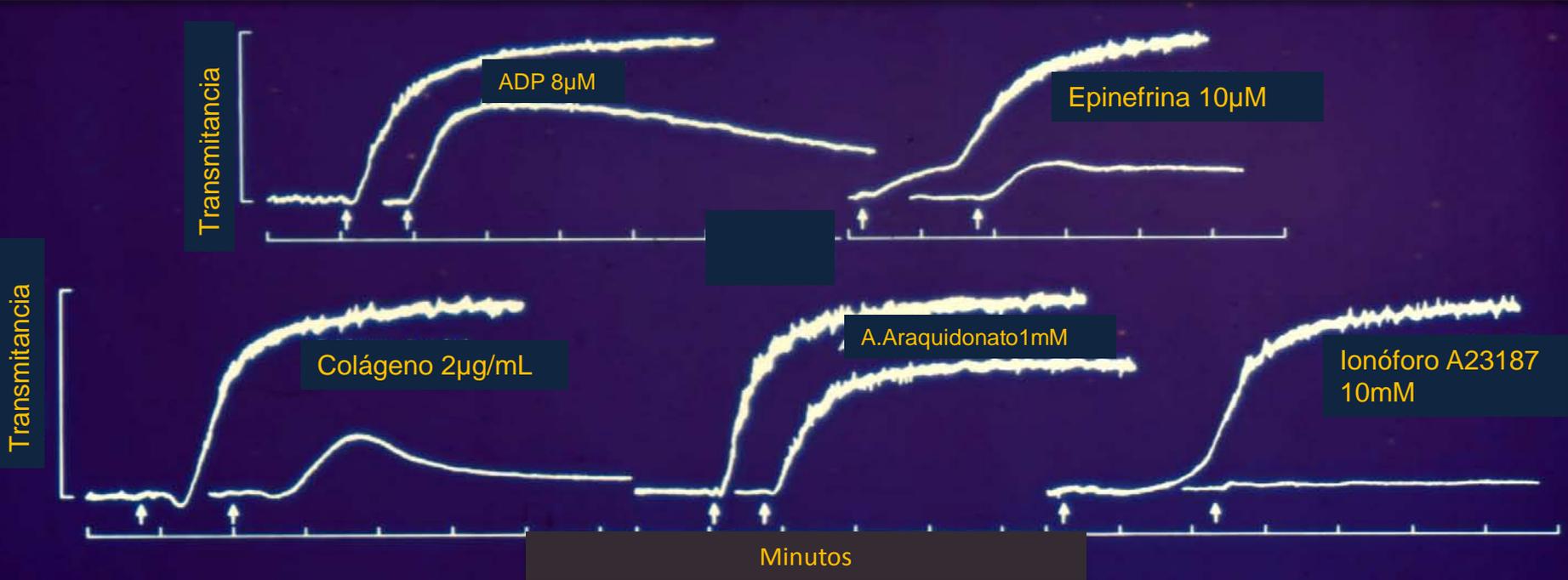


Agregación sub-óptima con 10µM epinefrina asociado con la agregación reversible con 4µM ADP está presente en el 13,7% de la población sana.

En consecuencia: Esta combinación alterada(epinefrina + 4µM ADP) no fue considerada por sí misma criterio suficiente para diagnosticar un DFP.



Criterios Diagnósticos en los Estudios de Defecto Primario de Agregación Plaquetaria

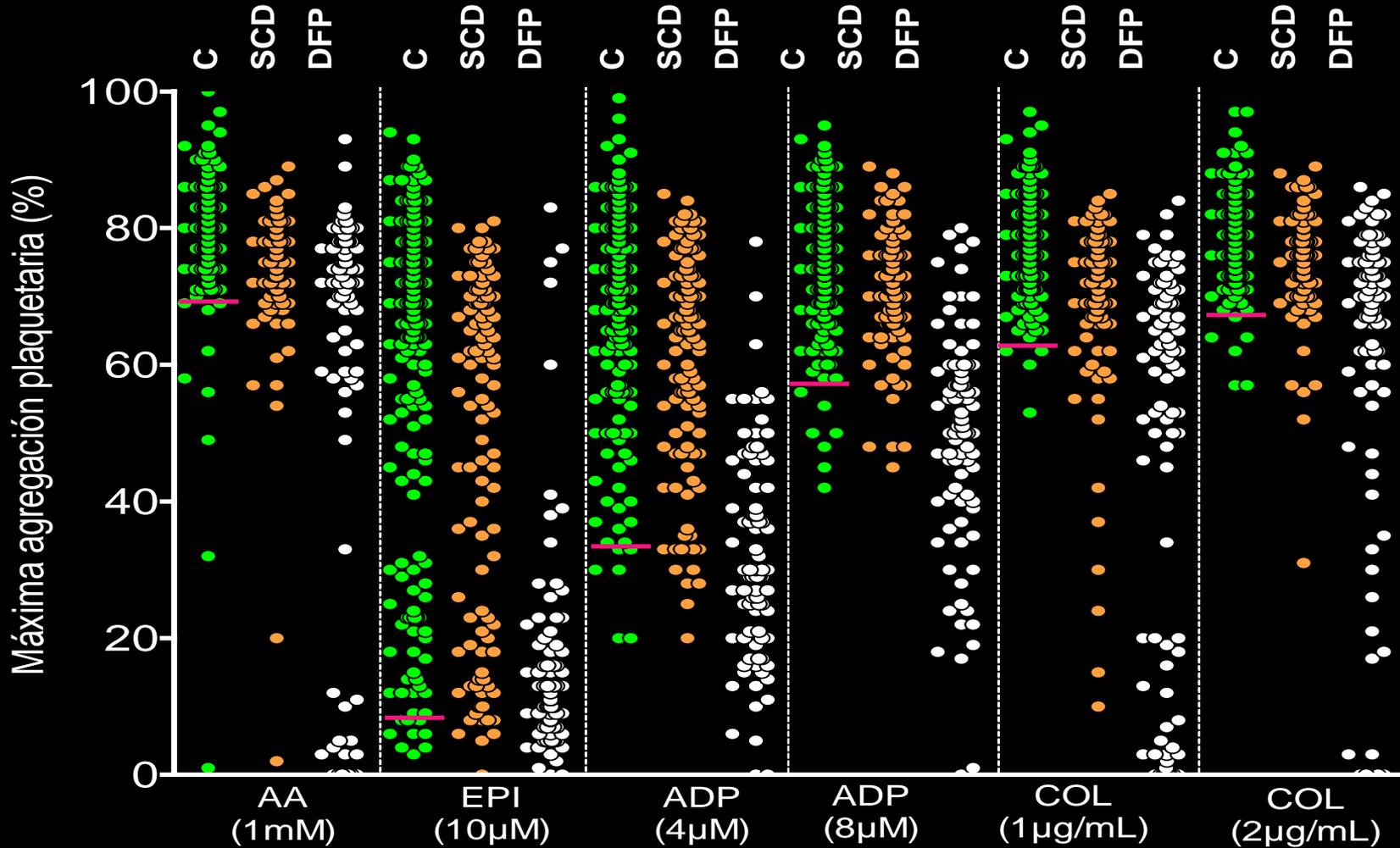


Dos o más agonistas O a dos concentraciones de un agonista:
bajo el rango de referencia (<2.5thpercentile)
y/o

morfología anormal de la curva de agregación
(en la fase lag, pendiente, reversibilidad)

Exepción: AP sub-óptima con 10µM epinefrina asociado con la agregación reversible con 4µM ADP

Agregación Plaquetaria en Controles, Pacientes SCD y DFP con Diferentes Agonistas

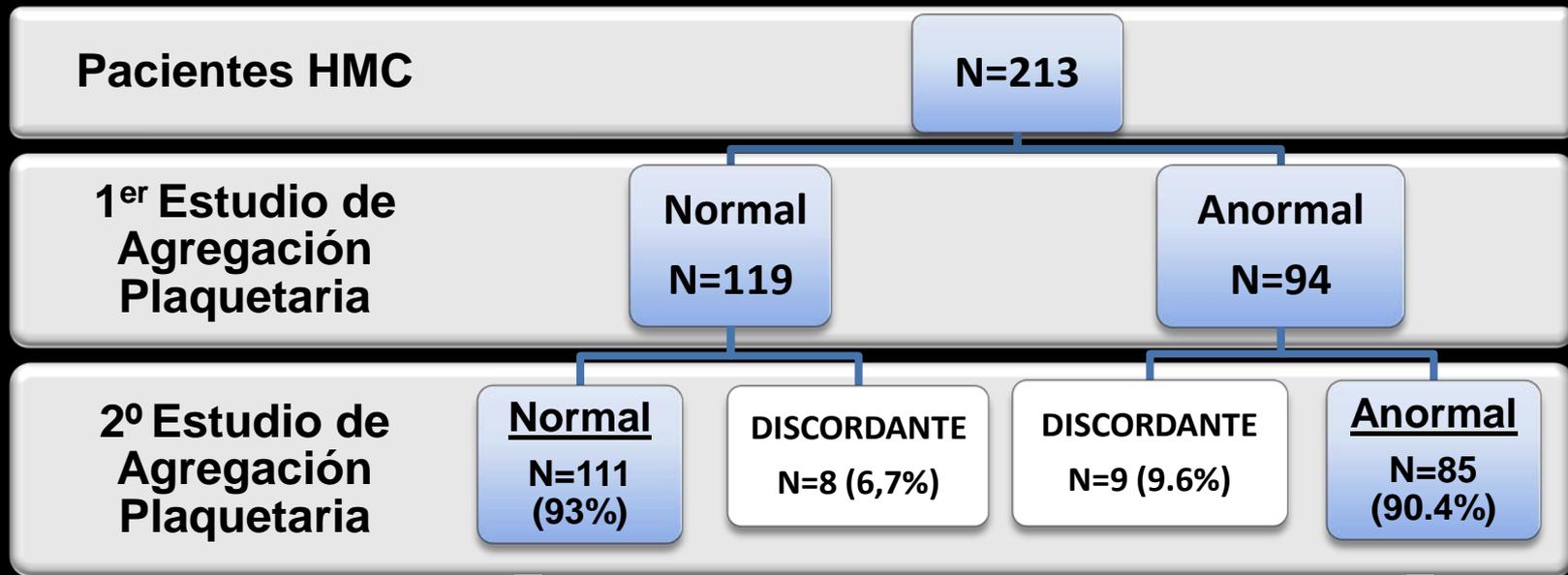


C: controles n=299; SCD: sangrado de causa desconocida n=167; DFP: Defecto de la Función Plaquetaria n=85

— cut-off $\leq 2.5^{\text{th}}$ percentile



Reproducibilidad de las Pruebas de Agregación Plaquetaria

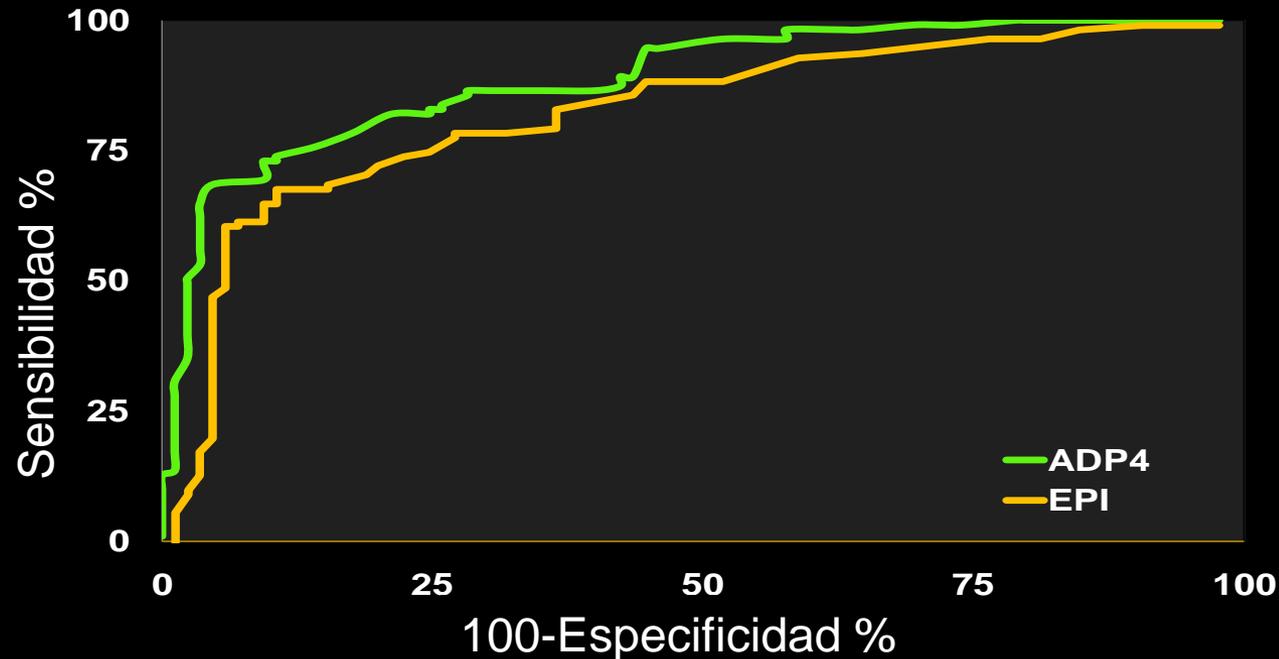


18 (16,2%) pacientes en ambos estudios el patrón de agregación fue sub-óptima con epinefrina 10µM y agregación reversible con 4µM ADP.

- a) 80: AP con defecto indeterminado
- b) 4: defecto de GP membrana
- c) 1: Probable defecto en vías de prostaglandinas o receptor TxA2



Curva ROC de Agregación Plaquetaria con Epinefrina y Baja Concentración de ADP

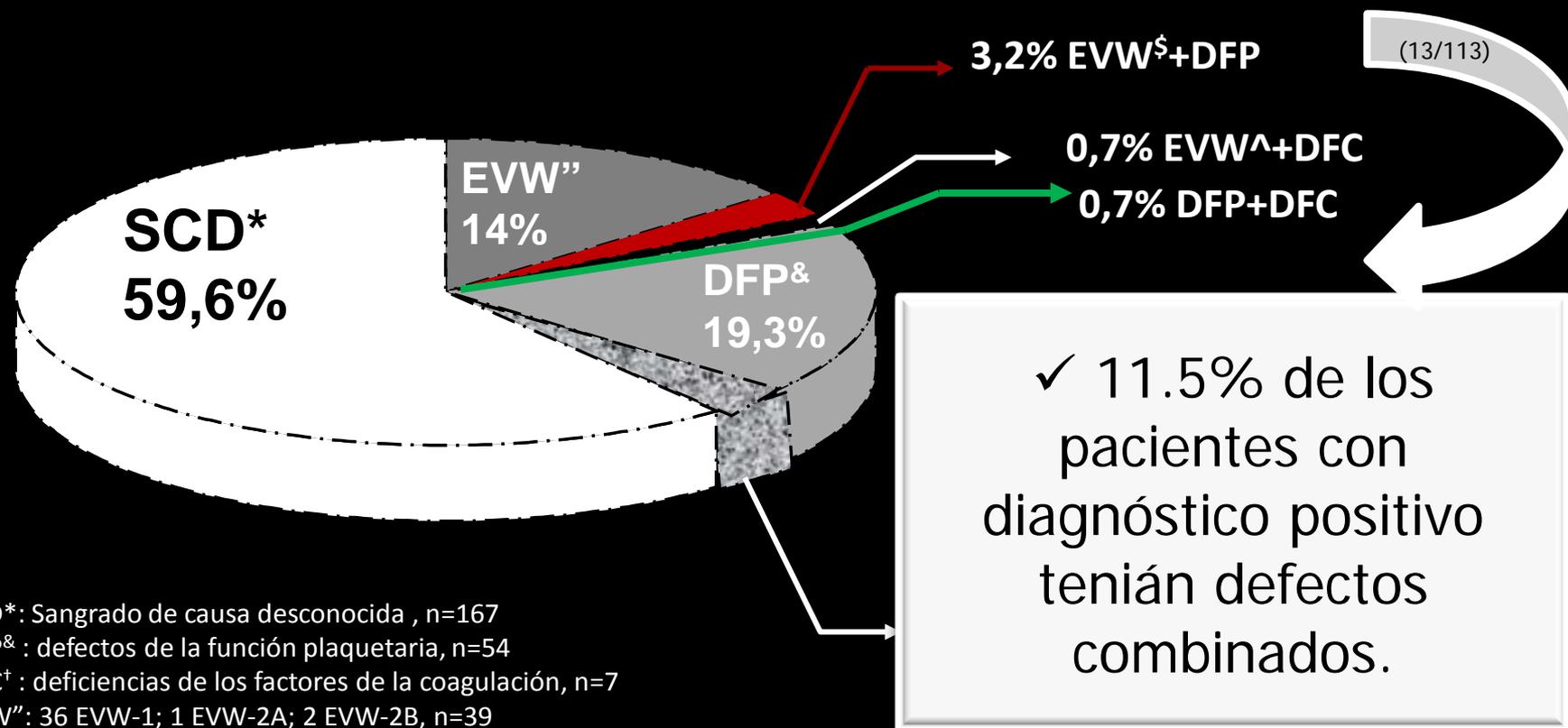


	Enfermedad		VPN (95% IC)
	DFP(+)	DFP(-)	
AP Reversible (4 μ M ADP)	80	20	<u>0.95</u> (0.9-0.99)
AP Irreversible (4 μ M ADP)	5	91	
AP < 42% (10 μ M EPI)	80	44	<u>0.93</u> (0.87-0.99)
AP \geq 42% (10 μ M EPI)	5	67	



Más del 50% de los Pacientes con HMC tiene las Pruebas Hemostáticas Normales (sangrado de causa desconocida, SCD)

Frecuencia Relativa de Diagnóstico en 280 Pacientes con HMC



SCD*: Sangrado de causa desconocida, n=167

DFP&: defectos de la función plaquetaria, n=54

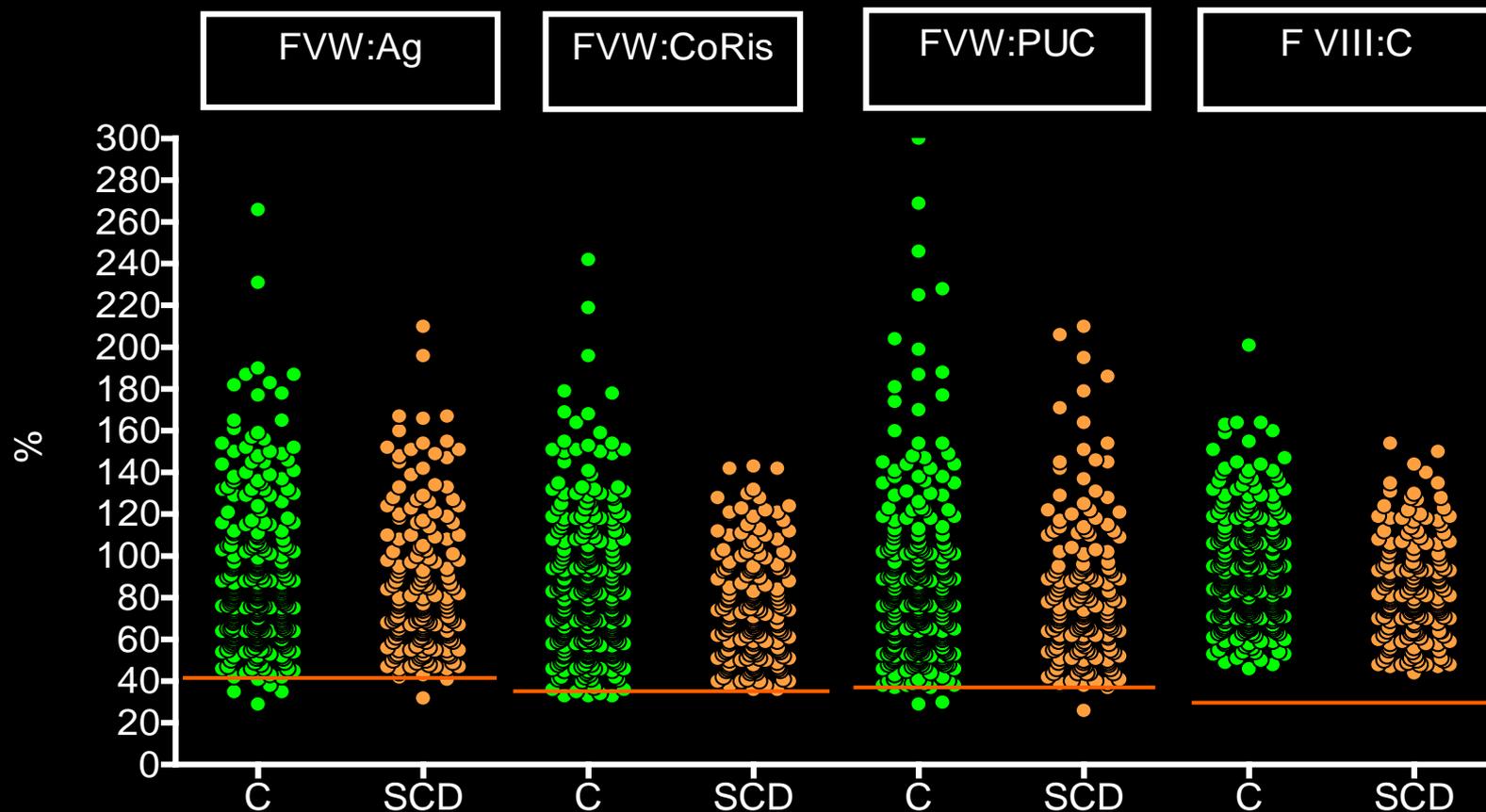
DFC⁺: deficiencias de los factores de la coagulación, n=7

EVW'': 36 EVW-1; 1 EVW-2A; 2 EVW-2B, n=39

EVW^s: 7 EVW-1; 1 EVW-2A; 1 EVW-2B, n=9

EVW⁺: 2 EVW-1

Distribución de FVW en Controles y Pacientes con SCD



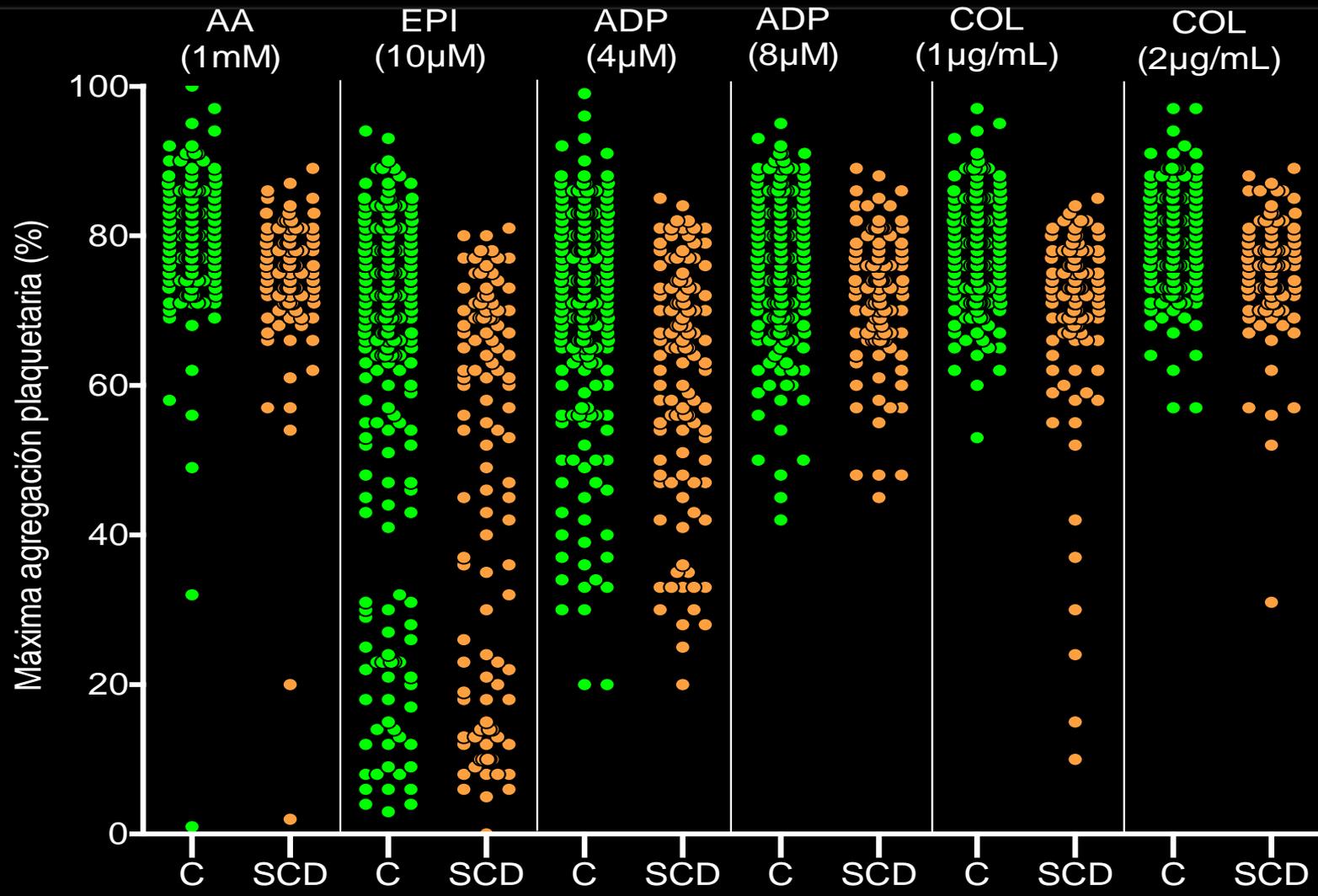
— cut-off \leq 2.5th percentile : FVW:Ag \leq 42%, FVW:CoRis \leq 37%, FVW:PUC \leq 39%, FVIII:C \leq 35%

C: controles n=299; SCD: sangrado con causa desconocida n=167





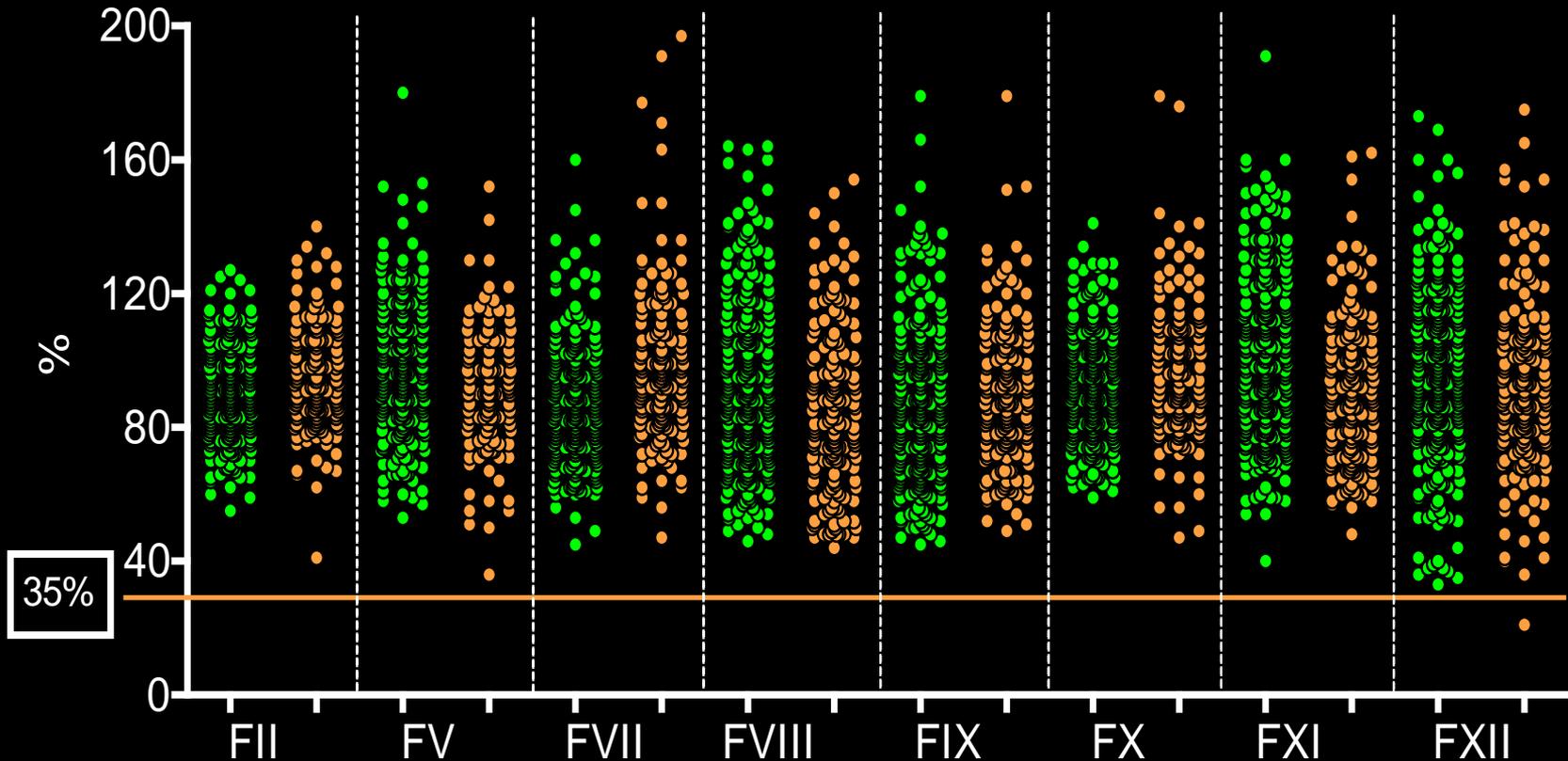
Distribución de la Agregación Plaquetaria con Diferentes Agonistas en Controles y Pacientes con SCD



C: controles n=299; SCD: sangrado con causa desconocida n=167



Distribución de los Factores de la Coagulación en Controles y Pacientes con SCD



- C: Controles, n=299
- SCD: sangrado de causa desconocida, n=167



Frecuencia Relativa de Diagnóstico en Pacientes con HMC

Estudio	N	EVW(%)	DFP& (%)	DFC [†] (%)	SCD* (%)
Parkin <i>et.al.</i> 1992	93	7	18	?	47
Quiroga <i>et.al.</i> 1997	589	19	15	11	55
Quiroga <i>et.al.</i> 2007	280	18	23	4	60
Podda <i>et.al.</i> 2007	128	6	<u>9</u>	22	49
Gupta <i>et.al.</i> 2007	2800	3	11	17	69

✓ La mayoría de los pacientes con HMC tienen un trastorno de la coagulación de causa desconocida



CONCLUSIONES 1:

- Los pacientes con HMC hereditaria tienen similares síntomas de sangrado, pero de patogenia disímil.
- Tiempo de sangría y PFA-100[®] no son específicos y carecen de sensibilidad para detectar la mayoría de los pacientes con HMC.
- En nuestra población, defectos de la función plaquetaria son más frecuentes que EVW.
- En los pacientes que consultan se recomienda estudiar simultáneamente EVW y DFP. Si TTPA, TP o TT son anormalmente prolongado, se debe explorar las deficiencias específicas de los factores de la coagulación.
- Resultados de LTA (AP) son altamente reproducibles .



CONCLUSIONES 2:

- La eficacia diagnóstica del primer estudio de laboratorio en pacientes con HMC hereditaria es de 40,4%.

- La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad(es) de alta prevalencia pero su patogenia es desconocida.

- Trastornos de sangrado concurrente en el mismo paciente son más frecuentes de lo previsto por el azar.

- Nuestros resultados apoyan la propuesta de que la baja de los niveles de FVW en plasma, como también defectos de la función plaquetaria, deben ser considerados factores de riesgo más que la causa inequívoca de las hemorragias.



Agradecimientos:

- Dr. Diego Mezzano
- Dr. Jaime Pereira
- Dra. Pamela Zúñiga
- Eduardo Aranda, BQ
- Elizabeth Araya, TM
- Sabine Belmont, TM
- Manuela Goycoolea, BQ
- Patricia Hidalgo, TM
- Valeria Matus, BQ, PhD
- Carlos Martínez, BQ
- Dra. María Morales
- Blanca Muñoz, TM
- Olga Panes, BQ
- Soledad Rodríguez, TM
- Claudia Sáez, PhD

