

## *Enfermedad de Von Willebrand*

### *Estudio genético de una familia oriental (\*)*

Por los Dres.:

ERNESTO DE LA TORRE MONTEJO,\*\*) JULIO FERNANDEZ DE LA ARENA,\*\*\*)  
EFREIN BEGUEZ LOPEZ\*\*\*\*) Y WILFREDO TORRES IRIBAR\*\*\*\*\*)

Con la colaboración técnica de:

ANDRES CRUZ TIRADO\*\*\*\*\*)

A mediados del año 1964, uno de los autores, tuvo oportunidad de asistir a un pequeño lactante que presentaba petequias y equimosis. El estudio del paciente mostró tres datos significativos: la historia de sangramiento databa de los primeros días de nacido. El paciente tenía un tiempo de sangramiento marcadamente prolongado y los padres eran consanguíneos, a más de que cinco hermanos de la madre habían fallecido con sangramiento severo antes de los cinco años.

La recolección de los datos en el resto de la familia era difícil por lo numerosa de ésta y porque la mayor parte de ellos vivían en áreas campesinas muy distantes de la ciudad, por lo que en noviembre de 1965 realizamos un viaje a la zona de San Fermín, en la Sierra Maestra, donde entrevistamos y obtuvimos información de primera mano a 30 miembros de la línea materna. El resultado de esta investigación unido a los datos obtenidos un año antes en el niño y los padres constituyen el objeto del siguiente trabajo:

(\*) Trabajo presentado en el XI Congreso Médico y VII Estomatológico Nacional celebrado en la Habana del 23 al 26 de febrero de 1966.

(\*\*) Especialista en Pediatría, en el Hospital Infantil "William Soler", Reparto Altahabana, Habana, Cuba.

(\*\*\*) Especialista en Genética, en el Hospital Infantil "William Soler", Reparto Altahabana, Habana, Cuba.

(\*\*\*\*) Actualmente en el Hospital Infantil de Santiago de Cuba, Oriente, Cuba.

(\*\*\*\*\*) Del Departamento de Hematología del Hospital Infantil "William Soler", actualmente en el Instituto Nacional de Investigaciones de Ciencias Médicas, Reparto Cubanacán, Habana, Cuba.

(\*\*\*\*\*\*) Técnico del Departamento de Hematología del Hospital Infantil "William Soler", Reparto Altahabana, Habana, Cuba.

S.N.C.: A la edad de 24 horas de nacido se encontró que tenía gran cantidad de petequias y equimosis, por cuyo motivo fue remitido e ingresado en el Hospital de Santiago de Cuba, fuera de estas manifestaciones hemorrágicas el examen físico fue normal. Los antecedentes prenatales y circunnatales fueron normales. Se recogió el dato que cinco primos maternos habían fallecido a edad temprana con sangramiento profuso. Fue tratado con Vit.K y sangre fresca, disminuyendo progresivamente las petequias y siendo dado de alta 10 días después de su ingreso.

A los dos meses y medio es visto de nuevo en el mismo Hospital, refiriendo la madre que habían seguido apareciendo y desapareciendo las petequias y equimosis, al hacerse más evidentes es ingresado, encontrándose un niño eutrófico con petequias en el lado izquier-

sido seguido por uno de nosotros, presentando el niño con frecuencia petequias y equimosis a veces espontáneamente, a veces traumática. Es la impresión de este autor que las manifestaciones hemorrágicas disminuyen con el uso de la Prednisona.

TABLA 1  
EXAMENES COMPLEMENTARIOS EN PACIENTE Y PADRES

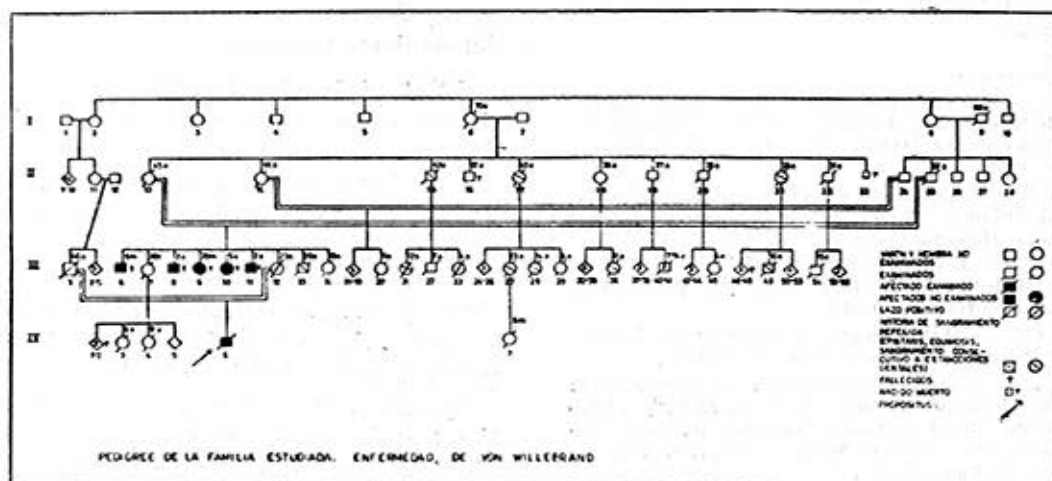
	T. de Coag. (Lee-White)	T. de Sang. (Duke)	P. del Lazo	C. de Plaq. (Brecher)
Paciente	6 minutos	+ 1 hora	Intensamente +	208,000 P.M.C.
Madre	9 minutos	6 m.	+	
Padre	9 minutos	5.5 m.	+	126,000
	R. del Coag.	T. de P.	P. Res.	TG. T.
Paciente	Retráctil	14 Segs.	45 Segs.	Normal
Madre	Retráctil	14 Segs.	49 Segs.	Normal
Padre	Retráctil	16 Segs.	34 Segs.	Normal

do de la cara y dos pequeñas equimosis en el muslo izquierdo y conjuntiva. El resultado de los estudios hematológicos realizados en el paciente y padres puede verse en la Tabla 1. Fue dado de alta posteriormente. En este intervalo ha

En la gráfica puede verse el pedigrée de la familia estudiada.

#### DISCUSION

En el año 1924, Willebrand examinó una niña de cinco años procedente de



una de las islas Aland, portadora de una diátesis hemorrágica severa, caracterizada por un tiempo de sangramiento prolongado, denominando a la entidad pseudo-hemofilia. Autores posteriores al no encontrarse de acuerdo con esta denominación, la llamaron enfermedad de Von Willebrand. En 1933 *Jurgens* reestudió estos pacientes con el propio *Willebrand*, clasificando la enfermedad como una trombopatía y conociéndose también a partir de ese momento como trombopatía constitucional de *Von Willebrand-Jurgens*. En 1955 *Schulman* describe varios pacientes con anomalías vasculares y déficit de globulina antihemofílica y propone el término de hemofilia vascular para designar este grupo de pacientes.<sup>1</sup> *Schulman* encontró las anomalías morfológicas capilares ya señaladas por *Mc Farlane* anteriormente.<sup>2</sup> En 1956 *Singer* y *Ranot*<sup>3</sup> proponen el término de pseudohemofilia B, 1957 *Blomback* y *Nilsson*<sup>4</sup> estudiaron 16 pacientes de los descritos por *Willebrand* que aún vivían en las Islas, encontrando que todos menos uno tenían valores bajos de factor antihemofílico. Los autores concluyen que la patogenia del sangramiento no es clara, que en los casos severos hay déficit de factor antihemofílico, y probablemente falta también otro factor plasmático. Estiman que al momento presente no es correcto designar esta enfermedad como una trombocitopatía, aunque anomalías plaquetarias han sido notadas por otros autores: aglutinación inadecuada, defectuosa formación de tromboplastina, morfología anormal y recientemente alteraciones morfológicas en el microscopio electrónico.<sup>5,6</sup>

En el caso que nos sirvió de punto de partida para este estudio, no se evidenció por el consumo de protrombina ni por el T.G.T. ningún defecto de factor plasmático. Este desde luego, no puede

descartarse de manera definitiva, pues no se realizó la determinación.

Cuantitativa de factor VIII. La morfología capilar no fue investigada. La morfología plaquetaria fue encontrada normal, y no se evidenció defecto del factor tromboplástico plaquetario al trabajar con las plaquetas en el T.G.T. La única anomalía encontrada fue un tiempo de sangramiento prolongado, repetido en numerosas ocasiones y una prueba de Lazo siempre intensamente positiva. La mejoría de las manifestaciones hemorrágicas con el uso de Prednisona está señalado en la literatura.<sup>8</sup>

De acuerdo con *Racugglia* y *Neel*<sup>7</sup> las diátesis hemorrágicas congénitas caracterizadas por un tiempo de sangramiento prolongado pueden clasificarse como defecto vascular congénito con: a) anomalía plaquetaria, b) anomalía de factor plasmático, c) anomalía plaquetaria y de factor plasmático y d) sin anomalía plaquetaria ni plasmática. Tentativamente nuestro caso puede incluirse en esta última categoría.

#### ANÁLISIS GENÉTICO:

La mayoría de las genealogías estudiadas parecen responder al tiempo de herencia autosómica monofactorial dominante,<sup>8</sup> aunque se han señalado algunas aparentemente recesivas.<sup>9</sup>

Para la familia estudiada por *Racugglia* y *Neel*<sup>7</sup> parece aceptable la hipótesis de un gene autosómico dominante de penetración incompleta y expresividad variable; pero esta hipótesis resulta poco verosímil para la familia estudiada por nosotros.

Los afectados de la generación III (III-6, III-8, III-9, III-10 y III-11) son el producto de un matrimonio consanguíneo, II-13 y II-24; ambos cónyuges son normales, sin historia de sangramiento y negativos al examen. Los abue-

los (I-6, I-7, I-8 e I-9) son también normales y los exámenes realizados a la abuela materna, de 70 años de edad, y al abuelo paterno de 80 años, fueron negativos. Bajo la hipótesis de un gene autosómico dominante, habría que suponer que una de las abuelas, la materna I-6 o la paterna I-8 es portadora del gene sin que en ella produjera manifestación alguna, y que de la misma manera estuviera presente el gene patógeno en uno de los padres (II-13 o II-25) sin producir anormalidad alguna, y manifestarse en cambio en la generación III de manera violenta, ocasionando la muerte por hemorragia en cinco de los nueve hijos a tan temprana edad que el gene puede ser calificado de subletal, mientras que en otro hijo (III-13) sólo produce un moderado efecto, y ninguno en la hija III-12 que habría que considerar portadora por ser la madre del propositus IV-6.

Un efecto atenuado se manifiesta también en tres de los miembros de la generación II, tíos de los cinco afectados fallecidos y de la madre del propositus (III-12), con la particularidad de que ninguno de los tres tuvo descendencia severamente afectada, sino con manifestaciones ligeras (epistaxis, equimosis, sangramientos prolongados consecutivos a extracciones dentales, etc.)

Vemos, pues, que los individuos de la segunda generación con historia de sangramiento tuvieron en conjunto 17 hijos; de ellos cuatro con tendencia a las hemorragias ligeras (tres hembras y un varón), sin que se haya producido ningún caso de la forma severa de la afección.

En cuanto al propositus (IV-6), es el producto de un matrimonio consanguíneo; la madre (III-12), hermana de los cinco fallecidos, es normal con prueba del Lazo positiva. Su hermano (III-13), de 20 años, tiene historia de sangramien-

to. El padre del propositus (III-1), de 40 años, es normal con prueba del Lazo intensamente positiva. Sus padres y abuelos carecen de antecedentes patológicos y sus cinco hermanos son normales. Las abuelas de ambos cónguges (I-2 e I-6) son hermanas.

El hecho de que todos los casos de individuos severamente afectados son el producto de matrimonios consanguíneos nos lleva a pensar que ambos progenitores son portadores del gene anormal y que los afectados son homocigotas; mientras que los que presentan manifestaciones ligeras de tipo hemorrágico son heterocigotas, lo que explicaría que éstos sólo tuvieran descendencia normal o muy ligeramente afectada por haberse unido a personas procedentes de familias no portadoras del gene patógeno.

En suma, estimamos que la hipótesis más aceptable para explicar las peculiaridades de esta familia es la de un gene autosómico con dominancia incompleta. En dosis sencilla (heterocigotas) puede este gene producir una tendencia más o menos marcada a epistaxis, equimosis, etc., mientras que en doble dosis (homocigotas) produce la forma severa de la afección, la que se manifiesta a muy temprana edad y con un efecto subletal. La muerte se produjo en los afectados de la generación III entre los seis meses y los cinco años de edad.

Este gene es seguramente distinto al portado por las familias en que los afectados sobreviven y tienen hijos también afectados y el problema vascular puede ir asociado con una deficiencia del factor AHG. A nuestro juicio se trata de afecciones distintas que responden a la acción de diferentes genes.

#### RESUMEN

Se presenta el estudio genético de una familia con varios afectados de una diátesis hemorrágica hereditaria severa.

Se hace el estudio a punto de partida de un lactante de 2½ meses, en quien el cuadro hemorrágico estaba caracterizado desde el punto de vista de Laboratorio por un tiempo de sangramiento prolongado y prueba del Lazo intensamente positiva.

Se interrogaron directamente a 30 miembros de la línea materna, que viven dispersos en una remota área de la Sierra Maestra. Se entiende que la hipótesis más aceptable para explicar el modo de herencia de esta familia es a través de un gene autosómico con dominancia incompleta.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—Schulman, I., Smith, C. H., Erlandson, M., Fort, E., Lee, R. E.: Vascular Hemophilia Pediatrics. 18: 347, 1956.
- 2.—Mc Farlane, J. C. W.: The Investigation of a Large Family Affected with Von Willebrand's disease. Arch. Dis. Child., 29: 483, 1954.
- 3.—Singer, K., and Ranot, B.: Pseudo Hemophilia Type J.A.M.A. Arch. Int. Med. 97: 715, 1956.
- 4.—Blombäck, M., Jorpe, J. E., and Nilsson, I. M.: Von Willebrand's disease. Amer. J. Med. 34: 236, 1963.
- 5.—Valberg, L. S., Brown, G. M.: Hemorrhagic Capillary Disorder Associated with Antihemophilic Globulin Deficiency. Medicine 37: 181, 1958.
- 6.—Von Willebrand's disease Brit. Med. J. 2: 963, 1964.
- 7.—Raccuglia, G. and Neel, J. V.: Congenital Vascular Defect Associated with Platelet Abnormality and Antihemophilic Factor deficiency. Blood 15: 807, 1960.
- 8.—Stefanini, M. and Dameshek, W.: The Hemorrhagic Disorders 2da. Ed. New York, Gune & Stratton. 98, 1962.
- 9.—Stramburg, J. B., Wyngaarden, J. B. and Fredrickson, D. S.: The Metabolic Basis of Inherited Disease. Mc Graw-Hill, New York, 1162, 1960.
- 10.—Imerlund, O.: Familial Hemorrhagic Diathesis with Prolonged Bleeding Time. (Pseudo-hemophilia, Thrombopathias). Acta Paediat. 38: 311, 1949.

## Sumarios de Revistas

Estas publicaciones han sido recibidas en el mes de septiembre en el CENTRO NACIONAL DE INFORMACIÓN DE CIENCIAS MÉDICAS (Hemeroteca). Los trabajos que aparecen relacionados pueden ser solicitados en copia fotostática o en microfilm a instancia de los compañeros médicos y de acuerdo con las tarifas establecidas (\$0.10 por página).

J. PEDIAT. 67:4, octubre, 1965.

*Transplacentally acquired erythodontia.*

Philip L. Townes, M.D., Ph. D., Rochester, N. Y.

*The metabolism of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in the newborn.*

Julián L. Berman, M.D., Parvin Justice, Ph. D., and David Yi-Yung Hsia, M.D., Chicago, Ill.

*Procedures for monitoring the low-phenylalanine diet in treatment of phenylketonuria.*

Helen K. Berry, M.A., Barbara Umbarger, M.A. and Betty S. Sutherland, M.D., Cincinnati, Ohio.

*A syndrome of multiple developmental defects including polycystic kidneys and intrahepatic biliary dysgenesis in 2 siblings.*

David W. Smith, M.D., John M. Opitz, M.D., and Stanley L. Inhorn, M.D. Madison, Wis.

*Xeroderma pigmentosum.*

Michael H. Siegelman, M.D. and W. W. Sutow, M.D., Houston, Texas.

*Parental age in Down's syndrome (mongolism).*

Arnold T. Sigler, M.D., Abraham M. Lilienfeld, M.D., M.P.H., F.A.P.M.H., Bernice H. Cohen, M.P.H., Ph. Dr., and Jeanette E. Westlake, R.N., M.P.H., Baltimore, Md.

*Haga sus pedidos a:*

CENTRO NACIONAL DE INFORMACION  
DE CIENCIAS MEDICAS

CALLE 23 No. 201, 2º piso, VEDADO

Apartado 6520

Teléfono: 32-2386

LA HABANA, CUBA