

Desorden hemorrágico infrecuente en familia de Uruguay. Déficit congénito de α 2-antiplasmina en dos hermanos

Rare bleeding disorder in a Uruguayan family. Congenital α 2-antiplasmin deficiency in two siblings

Distúrbio hemorrágico raro em uma família uruguaia. Deficiência congênita de α 2-antiplasmina em dois irmãos

FELIPE LEMOS⁽¹⁾, GRACIELA PEDREIRA⁽²⁾, ROSARIO GÓMEZ⁽¹⁾

(1) Departamento de Medicina Transfusional.
Hospital Militar. Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico:
jofe.lega1@gmail.com,
rosariogomezrearden@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4342-6808
ORCID: 0009-0006-0666-6550

(2) Hospital de Clínicas. Departamento de
Laboratorio Clínico. Universidad de la República.
Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico:
schalieb@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1885-4699

RESUMEN

El déficit congénito de α 2-antiplasmina (α 2AP) es un desorden hemorrágico muy infrecuente dado por una alteración en la fibrinólisis. Presentamos los casos clínicos de dos hermanos con déficit congénito de α 2AP.

Palabras clave: Fibrinólisis, α 2-antiplasmina, desorden hemorrágico infrecuente

ABSTRACT

Congenital α 2-antiplasmin (α 2AP) deficiency is a very rare bleeding disorder caused by impaired fibrinolysis. We present the clinical cases of two brothers with congenital α 2AP deficiency.

Key words: Phenylketonuria, Case Report, Hyperphenylalaninemia, Metabolic Screening, Psychomotor Development

RESUMO

A deficiência congênita de α 2-antiplasmina (α 2AP) é um distúrbio hemorrágico muito raro causado por fibrinólise prejudicada. Apresentamos os casos clínicos de dois irmãos com deficiência congênita de α 2AP.

Palavras-chave: Fibrinólise, α 2-antiplasmina, distúrbio hemorrágico raro

INTRODUCCIÓN

La $\alpha 2$ AP es una glicoproteína sintetizada en el hígado. Es codificada por el gen SERPINF2, que se encuentra en el cromosoma 17, siendo el principal inhibidor fisiológico de la fibrinólisis⁽¹⁾. El sistema fibrinolítico es esencial para el mantenimiento de la hemostasia. La fibrinólisis en condiciones normales es un proceso localizado y limitado que lleva a la disolución del coágulo sin riesgo de proteólisis generalizada. Es regulada por un balance entre la activación del plasminógeno a través del tPA (Tissue Plasminogen Activador), la inhibición de su activación mediante el PAI (Plasminogen Activator Inhibitor) y la acción de la plasmina.

El mayor inhibidor de la plasmina es la $\alpha 2$ AP. Presenta dos mecanismos para su acción antifibrinolítica: el primero, la formación de un complejo plasmina-antiplasmina, uniéndose a los sitios de unión de la lisina en la plasmina, inhibiendo la propagación de la fibrinólisis; en el segundo, se une covalentemente a la fibrina en el trombo mediante el FXIII activado, impidiendo a la plasmina ejercer su acción sobre la fibrina^(2, 3). Su déficit puede desencadenar accidentes hemorrágicos con consecuencias graves.

El déficit de $\alpha 2$ AP es un trastorno hemorrágico hereditario muy raro, descrito por primera vez en 1979⁽⁴⁾. La prevalencia real no se conoce; en una revisión en 2018 se reportaron 14 pacientes homocigotos y 104 heterocigotos⁽⁵⁾. Su transmisión es autosómica recesiva. Se informa de una relación de consanguinidad^(4, 6, 7).

Sobre la base de los resultados de funcionalidad y ensayos inmunológicos, se clasifican los déficits de $\alpha 2$ AP en dos tipos: tipo I (cuantitativo)^(4, 8), definido por disminuciones similares tanto del antígeno como de la actividad; y el tipo II (cualitativa), en el que hay discrepancia entre la actividad y el antígeno. Este desorden de la hemostasia da lugar a la aparición de manifestaciones hemorrágicas debido al aumento de la fibrinólisis. Los pacientes cuando son homocigotos presentan hemorragias graves, muchas veces de forma espontánea; aproximadamente 40% de los heterocigotos presentan algún tipo de manifestación hemorrágica, estando éstas más a menudo asociadas con traumatismos, procedimientos invasivos o quirúrgicos^(5, 9, 10).

Analizaremos dos casos clínicos, hermanos entre sí: un paciente de 24 años, de sexo masculino, y una paciente de 10 años, de sexo femenino, hijos de padres consanguíneos (primos hermanos). Según la bibliografía analizada, esta patología presenta una herencia autosómica recesiva, mencionándose la importancia de la consanguinidad. El paciente presentó desde su infancia hemorragias severas que requirieron en varias oportunidades transfusio con hemocomponentes y antifibrinolíticos como ácido tranexámico.

HISTORIA CLÍNICA

El primer caso es el de un paciente de 24 años de edad, sexo

masculino, raza blanca procedente de una ciudad del interior del país. Con antecedentes personales de sangrados desde la infancia, caída del cordón umbilical sin particularidades, epístaxis frecuentes, hematomas musculares desmedidos a los traumatismos y en oportunidades espontáneos. Este desorden primariamente fue interpretado como una enfermedad de von Willebrand, con dosificaciones de factores de la coagulación normales.

A los 16 años presenta un traumatismo de cráneo y columna cervical; a las 48 horas agrega cuadriparesia requiriendo neurocirugía de urgencia para realizar laminectomía cervical. En esta oportunidad se le administró crioprecipitado y dado que no se detenía el sangrado le fue administrado plasma fresco con una muy lenta evolución a la mejoría. Queda con una paraplejía secuelar de sus miembros inferiores. A los 22 años fue derivado a nuestro Departamento para revalorar el diagnóstico, ya que presentaba hematomas frecuentes que no respondían adecuadamente a la transfusión de hemocomponentes ni hemoderivados, lo que deterioraba más su calidad de vida. A su vez, una hermana menor presentaba sintomatología similar.

Se realiza estudio de la coagulación con dosificación de todos los factores encontrándose en valores normales (FVIII:C, FvW: Ag, FvW: CoR, FIX, FXI, FX, FXIII, FVII, FV, FII, Fibrinógeno), al igual que la función plaquetaria (adhesión y agregación plaquetaria). Posteriormente se realiza evaluación de la fibrinólisis haciendo diagnóstico de déficit de la $\alpha 2$ -antiplasmina del 18 % ($\alpha 2$ AP).

Se empleó sangre venosa recogida en tubos con citrato de sodio al 3,8 %. Para la realización los tests, se utilizaron reactivos Dade Behring y coagulométricos BCT, BCS, Siemens. La agregación plaquetaria se realizó mediante método turbidimétrico de Born. Para el estudio de la fibrinólisis se realizaron pruebas globales: tiempo de lisis del coágulo y test de von Kaulla; pruebas específicas: PAI y $\alpha 2$ AP; productos generados: D dímeros; pruebas de la funcionalidad hepática. El valor de $\alpha 2$ AP se corrigió al mezclar partes iguales de plasma normal con el plasma de los pacientes, lo que confirma la presencia de su déficit, sin elementos que interfieran con su dosificación.

La historia familiar reveló que su hermana menor, de 10 años de edad, era conocida por presentar sangrados anormales y hematomas frente a traumatismos menores. Fue estudiada, diagnosticándose también un déficit de $\alpha 2$ AP.

Ambos pacientes presentaron pruebas de coagulación globales, dosificación de factores de la coagulación y pruebas de funcionalidad plaquetaria y hepáticas, normales. Pruebas globales de fibrinólisis: tiempo de lisis del coágulo 6 horas, siendo normal 24 horas; test de von Kaulla: 1 hora 15 minutos siendo lo normal de 2 a 4 horas. Pruebas específicas: PAI 0:00 U/ml en ambos pacientes; $\alpha 2$ -antiplasmina 18 % en el varón y 26 % en la niña, siendo normal entre 80-140%. Productos

generados: D-dímeros elevados en ambos pacientes. En cuanto a la evaluación familiar la madre presentó todos los parámetros dentro de la normalidad, incluida la dosificación de α 2AP y la lisis del coágulo, al igual que otra hermana que cursa un embarazo normal. El padre presentó todos los parámetros dentro de la normalidad excepto la dosificación del PAI que dio 0:00U/ml.

Luego de llegar al diagnóstico, sus episodios hemorrágicos se trataron con ácido tranexámico 1 gramo cada 6 horas y transfusión de plasma fresco (PFC) con buena respuesta. A los 23 años presenta un hematoma de psoas ilíaco izquierdo, por lo que se realiza reposición con PFC, instalando un síndrome de distress respiratorio a las 6 horas postransfusión, que requirió intubación orotraqueal y asistencia respiratoria mecánica. El diagnóstico de esta reacción adversa fue una lesión pulmonar asociada a la transfusión (TRALI). Se suspendió el tratamiento con PFC y se administró ácido tranexámico 1 gramo cada 4-6 horas. A los 3 días se logra la extubación del paciente, continuando con tratamiento hemostático y reservándose una dosis de 15 ml/kg de PFC de donantes hombres por si fuera necesario, no requiriendo la misma durante la internación y otorgándose el alta a los 28 días.

Los pacientes otorgaron su consentimiento para la divulgación de los datos clínicos que se presentan en la historia.

DISCUSIÓN

Es muy importante la evaluación clínica y sospecha de desórdenes hemorrágicos infrecuentes, como el déficit de α 2AP, cuando hay mala respuesta a los tratamientos estándares, en búsqueda de un diagnóstico adecuado.

Frente a un paciente con clínica hemorrágica el proceso diagnóstico, al igual que en otras coagulopatías congénitas, comienza con la evaluación de la historia clínica de sangrados, historia familiar y estudios de laboratorio que valoren la coagulación (tanto estudios globales como estudios específicos de factores de la coagulación). Descartándose otros desórdenes hemorrágicos más frecuentes, debe pasarse al estudio de la vía fibrinolítica, en la que también se realizarán estudios globales y dosificaciones específicas de α 2AP. El diagnóstico genético confirmará la presencia de mutaciones del gen SERPINF2, pero no está disponible en nuestro medio. Para el manejo de los sangrados no se cuenta en el mercado internacional con factor comercial de α 2AP para realizar su reposición, por lo que los tratamientos disponibles para el manejo de los sangrados y la profilaxis previo a la realización de procedimientos invasivos son los antifibrinolíticos y el PFC. Los antifibrinolíticos inhiben la fibrinólisis y le aportan estabilidad al coágulo; el PFC realiza el aporte de α 2AP así como de otros factores de la coagulación. La reposición del déficit de α 2AP se basa en las observaciones de Yoshioka et al.⁽¹¹⁾, que vio que la infusión de PFC (17,5 ml/kg) aumenta la concentración plasmática de α 2AP a 15,6%-19%. La vida

media de la α 2AP es de entre 21-35,5 horas, siendo esto de gran importancia para guiar la frecuencia de la reposición sustitutiva⁽¹¹⁾. Hay que destacar que el tratamiento con PFC puede ser ineficaz en individuos con una concentración reducida de factor XIII⁽⁸⁾.

Como alternativa al PFC existe el plasma fresco virus inactivado (Octaplas®). Este hemocomponente pasa por un doble proceso de inactivación viral solvente/detergente, sin que esto afecte su contenido proteico. Contiene 0,2-0,4 UI/ml de α 2AP, permitiendo en estos pacientes una dosificación más rigurosa. No solo es más seguro por disminuir la posibilidad de transmisión de enfermedades por transfusión, sino que a nivel de farmacovigilancia no presenta datos documentados de TRALI como reacción adversa⁽¹²⁾. Este último punto es especialmente importante en este paciente dado que él ya tiene el antecedente de un TRALI, y esta reacción adversa puede reiterarse en nuevas transfusiones y está asociada a una elevada mortalidad.

CONCLUSIONES

El déficit de α 2AP configura un trastorno muy raro de la coagulación, que pese a su baja prevalencia debe ser considerado en pacientes con trastornos hemorrágicos asociados a pruebas de la coagulación y dosificaciones de otros factores de la coagulación normales. Debemos tener presente que los trastornos de la fibrinólisis pueden asociarse con sangrados de diversa entidad, por lo que la vía fibrinolítica debería ser estudiada en aquellos pacientes con trastornos hemorrágicos en los que se han descartado otros trastornos de la coagulación más frecuentes, ya que las alteraciones en la fibrinólisis no son evidenciables en las pruebas globales de la coagulación (crisis sanguínea). Las pruebas globales de la fibrinólisis son fáciles y de bajo costo. Un diagnóstico oportuno disminuye la morbilidad de estos pacientes y el manejo interdisciplinario mejora los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Holmes WE, Nelles L, Lijnen HR, Collen D. Primary structure of human alpha 2-antiplasmin, a serine protease inhibitor (serpin). *J Biol Chem (Internet)*. 1987;262(4):1659–64. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)75687-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9258(19)75687-7)
2. Al-Ghafry M, Abou-Ismaïl MY, Acharya SS. Inherited disorders of the fibrinolytic pathway: Pathogenic phenotypes and diagnostic considerations of extremely rare disorders. *Semin Thromb Hemost (Internet)*. 2025;51(2):227–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0044-1789596>
3. Shing S, Saleem S, Reed GL. Alpha 2-antiplasmin: The devil you don't know in cerebrovascular and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:608899. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2020.608899>
4. Koie K, Kamiya T, Ogata K, Takamatsu J. Alpha2-plasmin-inhibitor deficiency (Miyasato disease). *Lancet (Internet)*. 1978;2(8104–5):1334–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)91973-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(78)91973-6)
5. Saes JL, Schols SEM, van Heerde WL, Nijziel MR. Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: a clinical review. *J Thromb Haemost (Internet)*. 2018;16(8):1498–1509. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14160>
6. Kettle P, Mayne EE. A bleeding disorder due to deficiency of alpha 2-antiplasmin. *J Clin Pathol (Internet)*. 1985;38(4):428–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.38.4.428>
7. Paqueron X, Favier R, Richard P, Maillet J, Murat I. Severe postadenoidectomy bleeding revealing congenital alpha 2 antiplasmin deficiency in a child. *Anesth Analg (Internet)*. 1997;84(5):1147–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/0000539-199705000-00038>
8. Kluff C, Vellenga E, Brommer EJ, Wijngaards G. A familial hemorrhagic diathesis in a Dutch family: an inherited deficiency of alpha 2-antiplasmin. *Blood (Internet)*. 1982;59(6):1169–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v59.6.1169.1169>
9. Shahian DM, Levine JD. Open-heart surgery in a patient with heterozygous alpha 2-antiplasmin deficiency. Perioperative strategies in the first reported case. *Chest (Internet)*. 1990;97(6):1488–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.97.6.1488>
10. Igala M, Oukkach B, Khoubila N, Faez S, Bencheikroun S. A congenital α 2-antiplasmin deficiency. *Ann Biol Clin (Paris) (Internet)*. 2013;71(1):93–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1684/abc.2012.0775>
11. Yoshioka A, Kamitsuji H, Takase T, Iida Y, Tsukada S, Mikami S, et al. Congenital deficiency of alpha 2-plasmin inhibitor in three sisters. *Haemostasis (Internet)*. 1982;11(3):176–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000214659>
12. Riedler GF, Haycox AR, Duggan AK, Dakin HA. Cost-effectiveness of solvent/detergent-treated fresh-frozen plasma. *Vox Sang (Internet)*. 2003;85(2):88–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1423-0410.2003.00329.x>

Nota del editor: El editor responsable por la publicación de este trabajo es Patricia Braga.

Nota de contribución autoral:

(a)Diseño Adquisición y análisis de datos, Investigación, Interpretación y discusión de resultados, Redacción, Revisión crítica, Aprobación final.

(b)Adquisición y análisis de datos, Investigación, Interpretación y discusión de resultados,

(c)Adquisición y análisis de datos, Interpretación y discusión de resultados, Redacción, Revisión crítica

Nota de disponibilidad de datos: El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentran disponibles.