

Presentación de Casos

INHIBIDOR HEPARINOIDE EN UN PACIENTE CON MIELOMA MULTIPLE

Se describe una paciente con mieloma múltiple tipo IgA con un inhibidor de la coagulación de tipo heparinoide, no inmune ni relacionado con la paraproteína. Fue identificado por pruebas de neutralización con sulfato de protamina, con una concentración plasmática menor de 0.3 U/mL. Se discute la naturaleza de este tipo de inhibidores y su relación con las neoplasias.

INTRODUCCION

Las enfermedades neoplásicas raramente se asocian con anomalías de la coagulación, por lo común mediadas por inhibidores circulantes como inmunoglobulina, que se unen específicamente ya sea a factores individuales de la coagulación o a los fosfolípidos, o que interfieren en forma inespecífica con la polimerización de la fibrina o con la agregación plaquetaria (1, 2). Las disproteinemias y entre ellas específicamente el mieloma múltiple, se asocian con defectos de los mecanismos hemostáticos mediados por la interacción directa de la paraproteína con un factor de la coagulopatía, o indirectamente por interferencia con la polimerización de los monómeros de fibrina (3,4); además, se describe una coagulación en el mieloma múltiple, no directamente relacionada con la paraproteína, sino caracterizada por la presencia en la circulación de proteoglicanos con propiedades similares a la heparina (5, 6).

En este artículo describimos una paciente con mieloma múltiple tipo IgA, asociado con alteración del tiempo de trombina (T.T.) mediada por un inhibidor heparinoide no inmune, no relacionado con la paraproteína, fácilmente neutralizado por la protamina y sin repercusiones clínicas.

Presentación del caso

H.J.G., paciente de sexo femenino, de 58 años de edad, natural del área rural de Cocorná (Antioquia), procedente del área rural de Puerto Triunfo (Antioquia), casada, 17 hijos, ocupación oficios domésticos, con historia de cinco meses de evolución de su enfermedad, con acentuación del cuadro clínico dos meses antes del ingreso, consistente inicialmente en dolor en región lumbar, incapacitante, intensificado con los cambios de posición. Sin historia de fenómenos hemorrágicos, trombóticos ni de tratamiento con heparina o algún otro tipo de anticoagulante.

Al examen físico, paciente consciente, orientada, normotensa, hidratada, pulso regular 100/min, TA 120/70. Existía dolor a la presión de arcos costales inferoanteriores izquierdos. La rotación del tronco despertaba dolor intenso en la región lumbar. La percusión del cráneo y de la columna lumbar no causa dolor. Hiperreflexia osteotendinosa simétrica en miembros inferiores. Discreta distensión abdominal. El resto del examen físico es satisfactorio.

Estudio diagnóstico conclusivo de mieloma múltiple tipo

inmunoglobulina A, estado clínico II A, según protocolo Colciencias No. 1115-05-070-86.

Hemograma con hemoglobina de 12.6 g/L, hematocrito 0.37; reticulocitos corregidos de 1.7%; volumen corpuscular medio 100 fL; concentración de hemoglobulina corpuscular media de 340 g/L. Leucocitos de $3.8 \times 10^9/L$, con 0.62 de granulocitos, 0.09 de eosinófilos; 0.01 de basófilos, linfocitos 0.22 y monocitos 0.06. Sedimentación 91 mm/h. Química sanguínea normal. Parcial de orina normal y proteína de Bence Jones negativa.

La electroforesis de proteínas séricas muestra pico monoclonal que migra en las bandas Alfa 2-Beta de 4.78 g/L. Albúmina sérica normal (46.8 g/L). Gammaglobulinas disminuidas (0.7). Cuantificación de inmunoglobulinas: IgG 5.77 g/L (vn: 6.00- 18.00 g/L); IgA 0.28 g/L (vn: 1.00-4.60 g/L); IgM 0.54 g/L (vn: 0.50 - 3.50 g/L). Viscosidad sérica relativa al agua 2.55 (N: 1.7-2.14).

Mielograma esternal, conclusivo de mieloma múltiple con infiltración de 52% de plasmocitos maduros, y disminución de las demás líneas celulares. Ausencia de mastocitos. Estudio radiográfico óseo: deformidad en cuña de los cuerpos vertebrales de DIV, DVI, DVIII, LI-II-III con severa desmineralización ósea.

Gammagrafía ósea total con 99 mTc. muestra acúmulos anormales del radiotrazador, situados a nivel de arcos anteriores de las últimas costillas derechas, así como del arco anterior de la cuarta y sexta costillas izquierdas. Además zonas fotopénicas diseminadas en estas costillas. A nivel de columna, hipercaptación en T6, 7 y 8 y L2.

Los estudios de coagulación, excepto T.T., se pueden ver en las Tablas 1 y 2.

METODOS

El estudio de tiempos de protrombina (T.P.) y trombo-plastina parcial (T-P.T.) se llevó a cabo por métodos manuales y de observación del coágulo en tubo de vidrio, según descripción hecha en revisión anterior (7). Para el tiempo de trombina (T.T.) se empleó trombina humana no comercial, con actividad de 1000 W/mL, diluida en solución salina 0.15M para producir un T.T. de plasma normal entre 17 y 20 segundos.

Tabla 1. Estudio de coagulación.

	Paciente	Normal
Recuento de plaquetas en cámara	233	150-400x10 ⁹ /L
Fibrinógeno (Turbidez Penfèrgel)	3.38	1.50-3.50 g/L
Tiempo de sangría método de Ivy	8 min-10 s	3-6 min
Tiempo de lisis de Euglobinas basal	1 hr 40 s	>2 hr
Test de paracoagulación (Gelación del etanol)	Negativo	Negativo
Actividad de fXIII	Normal	Normal

Tabla 2. Estudio de coagulación.

Paciente/control	Diluciones con Sol. Salina		
	Basal	Diluciones con Sol. Salina	
		1:2	1:4
Tiempo de protrombina (segundos)	12.3/10.8	13.8/13.8	15.6/18.4
Tiempo de tromboplastina parcial (segundos)	41.5/36.8	51.3/50.6	71.4/72.8

Se obtuvo plasma pobre en plaquetas mediante centrifugación de sangre completa citratada (una parte de citrato de sodio al 3.8%, por nueve partes de sangre completa) a 3600 rpm durante 15 minutos. Plasma pobre en plaquetas de la paciente y de un grupo normal para correcciones del T.T. Los métodos de corrección del T.T. con plasma normal (P.N.) fueron descritos por Pizzuto y col (8), con una única modificación respecto a la adición de plasma pobre en plaquetas, con la finalidad de evitar en lo posible efectos antiheparínicos del factor plaquetario 4 (F.P4) que se libera al ser activada la plaqueta por acción de la trombina (9), con la consecuente normalización del T.T. en un plasma con sospecha de anticoagulante heparinoide.

Prueba de tamizaje para inhibidores de las proteínas de la coagulación según método descrito por Godwin y Roberts (14). Para la prueba de neutralización con protamina, se empleó sulfato de protamina comercial según método descrito por Peener, Bowie y Owen (10, 11).

RESULTADOS

La adición de solución salina en diferentes proporciones al plasma del paciente, corrige el T.T. en la dilución 1:4; esto indica la presencia de un inhibidor circulante que al ser diluido pierde actividad y que, al agregar protamina en la prueba basal, se neutraliza en 50%, completándose su inactivación con la adición de protamina a las diluciones de solución salina (Tabla 3). Este efecto habla de un inhibidor de tipo heparinoide y no es el efecto esperado en casos de disfibrinogenemia, paraproteinemia o interferencia en la polimerización de la fibrina por productos de degradación de la fibrina (12,

Tabla 3. Efecto de las diluciones con solución salina (S.S.) y de la adición de protamina sobre el T.T.

T.T. (segundos)	Dilución con S.S.		
	Basal	Diluciones con Sol. Salina	
		1:2	1:4
Paciente/plasma normal	72/17	42/23	32/29
Adición de protamina	36/17	28/23	16/29

Tabla 4. Efecto de las correcciones con plasma normal y de la adición de protamina sobre el T.T.

T.T. (seg.)	Correcciones con plasma normal			
	Basal	Diluciones con Sol. Salina		
		1:2	1:4	1:8
Plasma normal 17				
Paciente	72	25	20	20
Adición de protamina	36	26	20	18

13); se descarta además déficit asociado de fibrinógeno dado el comportamiento que sigue el T.T. tras las diluciones seriadas con solución salina (7).

La corrección significativa del T.T. con la adición de plasma normal en proporciones de 1:2 y 1:4 (Tabla 4), descarta un inhibidor del tipo inmunoglobulina tanto para la trombina como para la formación de fibrina (14) y corrobora aún más la presencia de un heparinoide circulante que, al unirse inespecíficamente con otros polianiones del plasma adicionado (fibrinógeno, B-lipoproteínas, fibronectina, gammaglobulinas) disminuye su efecto enzimático hasta su neutralización (15); además, aunque sería de esperar la potenciación del efecto al agregar plasma normal (por la adición de antitrombina III), los heparinoides en sistemas in vitro no forman complejos con actividad antitrombínica (15). In vivo, su efecto se supone diferente por la interacción con estructuras vasculares de las que proceden, con plaquetas, con productos derivados del metabolismo del ácido araquidónico, heparinasas, etc. (16,17).

La corrección del T.T. al agregar plasma normal en la proporción 1:4, habla de una concentración de heparinoide por debajo de 0.3 U/mL (8), que explica la falta de complicaciones clínicas. Otros resultados obtenidos, una ligera prolongación del tiempo de sangría con un recuento de plaquetas normal, se podría explicar por efecto de la paraproteína mielomatosas.

DISCUSION

La actividad anticoagulante presente en el plasma de esta paciente habla de un anticoagulante heparinoide asociado al mieloma múltiple inmunoglobulina A, que se caracterizó como no inmune y no relacionado con la paraproteína; probablemente dependiente de proteoglicanos libres en la circulación.

El ácido hialurónico, condroitín sulfato y heparitín sulfato son polisacáridos compuestos de aminoazúcares y de ácidos urónicos y han sido clasificados junto con la heparina como mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos, formando la molécula carbohidratada de los proteoglicanos (15). Los proteoglicanos son componentes estructurales importantes de las arterias elásticas y junto con su función de mantener la integridad estructural, las propiedades viscoelásticas y la permeabilidad macromolecular, varios proteoglicanos inhiben la

agregación plaquetaria inducida por trombina y las funciones del factor Xa en la coagulación (6).

La aparición de actividad antitrombínica, dependiente de proteoglicanos (actividad heparinoide) en sangre, debe diferenciarse de los inhibidores inmunes que pueden aparecer en las disproteinemias, mediante las pruebas de tamizaje para inhibidores (14). Las razones para la liberación de heparinoides a la circulación en cantidades que alteren los mecanismos de coagulación, siguen siendo oscuras, pero por su presentación en entidades neoplásicas acompañadas de algún tipo de invasión tumoral (daño vascular relacionado con la enfermedad), sugiere que el heparinoide provenga de los proteoglicanos constituyentes de las paredes vasculares. Otra posibilidad es que el inhibidor heparinoide represente una sustancia fetal o embrionaria que en el adulto sea expresada en ciertos *desórdenes malignos* (18).

Aunque en nuestra paciente no hubo clínicamente sangrado relacionado con la actividad heparinoide del plasma, probablemente por la baja concentración del inhibidor (menos de 0.3 U/mL), hay descritos casos de sangrado fatal (6).

SUMMARY

A 58 years-old woman with IgA multiple myeloma and heparin-like non-immune anticoagulant is reported. The anticoagulant was not related with the paraprotein and was identified by a heparin neutralizing protamine sulfate assay; its plasma concentration of less than 0.3 U/ml did not have clinical manifestations. The relation of this anticoagulant with malignant tumors is discussed.

O. MARTINEZ
F. CUELLAR
L. ALVAREZ

REFERENCIAS

1. Margolius JR, Jackson DP, Ratnoff OD. Circulating anticoagulants: a study of 40 cases and a review of the literature. *Medicine* (Baltimore) 1961; **40**:145-201.
2. Harris EN, Phil M, Asherson RA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies - autoantibodies with a difference. *Ann Rev Med* 1988; **39**: 261-271.
3. Perkins HA, Machenzie MR, Fudenberg H. Hemostatic defects in dysproteinemias. *Blood* 1970; **35**:695-707.
4. Coleman M, Vigliano EM, Weksler ME, Nackman RL. Inhibition of fibrin monomer polymerization by lambda myeloma globulins. *Blood* 1972; **39**:210.
5. Khoory MS, Mesheim ME, Bowie W, Mann K. Circulating heparin sulfate proteoglycan anticoagulant from a patient with a plasma cell disorder. *J Clin Invest* 1980; **65**: 666-674.
6. Palmer RN, Rick ME, Rick P, Zeller JA, Gralnick HR. Circulating heparin sulfate anticoagulant in a patient with a fatal bleeding disorder. *N Eng J Med* 1984; **26**:1696-1699.
7. Cuéllar F, Lozano J, Sarmiento JJ, et al. Protocolo para el estudio de las hemofilias A y B en Medellín. *Acta Med Col* 1985; **10**: 192-196.
8. Pizzuto J, García-Méndez S, De la Paz Reina M, et al. Thrombin time dilution test: a simple method for the control of heparin therapy. *Thromb Haemost* (Stuttgart) 1972; **42**:1276-1285.
9. Harrison R, Binnote R. The thrombin clotting time. *Am J Clin Pathol* 1988; **89**:81-87.
10. Peener J A. Experience with a thrombin clotting time assay for measuring heparin activity. *Ann J Clin Pathol* 1974; **61**: 645- 653.
11. Bowie EJW, Owen ChA. The clinical and laboratory diagnosis of hemorrhagic disorders. In: Ratnoff OD, Forbes ChD. Disorders of hemostasis. Orlando, Florida: Grune & Stratton Inc. 1984: 43-72.
12. Flute PT. Disorders of plasma fibrinogen synthesis. *Br Med Bull* 1977; **33**: 253-259.
13. Ratnoff OD, Forman WB. Criteria for the differentiation of dysfibrinogenemic states. *Sem Hematol* 1976; **13**: 141-157.
14. Godwin J, Roberts R. Immunology of acquired inhibitors to clotting proteins. In: Friedman H, Fahey JL. Immunology of acquired inhibitors to clotting proteins. Washington: Eds. Noel Rose 1986: 635-649.
15. Jacques LB. Heparins-anionic polyelectrolyte drugs. *Pharmac Rev* 1980; **31**:99-166.
16. Ts'ao Hh-H, Eisentein R, Schumacher B. Effect of an aortic proteoglycan on platelet aggregation an thrombin time: plasma requirement and active moieties. *Proc Soc Exp Biol Med* 1977; **156**:162-167.
17. Kjellen L, Peterson I, Hook M. Cell surface heparin sulfate: an intacalated membrane proteoglycan. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; **78**: 5371-5375.
18. Rodgers GM, Corash L. Acquires heparin like anticoagulant in a patient with metastatic breast carcinoma. *West J Med* 1985; **143**: 672-675.

Dr. Octavio Martínez Betancur: Residente de Hematología del Hospital Militar Central, Bogotá; Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi: Jefe Sección de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, H.U.S.V.P., Medellín; Dra. Leonor Alvarez Peláez: Profesora Hematología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, H.U.S.V.P., Medellín. Autor responsable: Francisco Cuéllar Ambrosi. A. A. 55953, Medellín, Colombia. Trabajo auspiciado por Colciencias a través del Programa Protocolizado de Hematología 1115 - 05 - 070 - 86.