

CASUÍSTICA

DÉFICIT ADQUIRIDO DEL FACTOR X y AMILOIDOSIS

Dres. Luján Rolando, Ignacio Sisamón, Ignacio MacKinnon, Marcelo Guagnini

CASO

Un varón de 74 años de edad fue internado en el servicio de cardiología por presentar dolor precordial. Tenía antecedentes de hipertensión arterial con retinopatía, cardiopatía isquémica, claudicación intermitente. Había sido fumador de 30 cigarrillos por día hasta hacía 5 años, y cumplía criterios de bronquitis crónica. En los últimos años desarrolló insuficiencia renal crónica y anemia normocítica leve. Además, tuvo una hepatitis a los 40 años, de etiología desconocida.

El evento isquémico se asoció a una profundización de su anemia debido a una hemorragia digestiva alta. Había comenzado con melena a las 24 horas de su ingreso. La endoscopía mostró una gastropatía eritematosa. Evolucionó favorablemente a los tratamientos propuestos y fue dado de alta.

Quince días después el paciente volvió a ser internado por dolor abdominal y una nueva caída del hematocrito de 14 puntos, evidenciándose un hematoma retroperitoneal en la tomografía computada. Este sangrado espontáneo estuvo asociado a un tiempo de protrombina (TP) prolongado (47%), rescatándose de la historia clínica valores previos normales. Nuevamente el paciente fue transfundido, el sangrado se autolimitó y el paciente fue dado de alta quedando pendiente para el estudio ambulatorio la alteración en la coagulación.

Posteriormente agregó hematomas espontáneos en la piel, con aparición de una masa axilar izquierda. El estudio de coagulación mostró un déficit adquirido del factor X (FX).

Se realizó una biopsia de la masa axilar izquierda con previa transfusión de plasma fresco congelado (PFC). En dicho procedimiento presentó un sangrado abundante y persistente requiriendo nuevas unidades de PFC y complejo concentrado de protrombina (CCP).

Debido a la presencia de esta extraña entidad, se realizó una punción de grasa abdominal en busca de amiloide que fue negativa. Se continuó la búsqueda del mismo con una biopsia de médula ósea que mos-

tró material amiloide perivascular con cadenas kappa intracitoplasmáticas en la marcación linfocitaria, con escasas células plasmáticas, arribando al diagnóstico de amiloidosis primaria (presentaba un proteinograma sérico normal y no tuvo proteinuria de Bence Jones).

El paciente realizó tres ciclos de quimioterapia con vincristina, adriamicina y dexametasona presentando mejoría en los tiempos de coagulación (TP 70%). Posteriormente agregó complicaciones infecciosas (neumonía intrahospitalaria, sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* con hemocultivos y urocultivos positivos) y nuevos sangrados.

Seis meses después del diagnóstico del déficit adquirido del factor X presentó un sangrado digestivo fatal.

El motivo de esta presentación es discutir el origen, los enfoques terapéuticos, y la importancia del reconocimiento de patologías subyacentes a este raro trastorno de la coagulación.

Describiremos a continuación los problemas planteados por el déficit del factor X y la amiloidosis por cadenas livianas.

INFORME DE LA AUTOPSIA

Según la mayoría de las series, la amiloidosis AL sería la más frecuente, en general asociada a discrasias de células plasmáticas. Cuando ésta no es la patología subyacente, suele diagnosticarse una gamapatía monoclonal de significado incierto (MGUS).

La autopsia (fig. 1-4) mostró una amiloidosis sistémica con compromiso de bazo, riñones, médula ósea, adrenales, hígado, ganglios linfáticos y superficie diafragmática. La misma se hallaba complicada con una bronconeumonía aguda necrotizante a gérmenes bacilares gram negativos y con una hemorragia digestiva gástrica y rectal como causas probables de la muerte.

Además coexiste aterosclerosis severa con oclusión coronaria parcial causante de una cardiopatía isquémica crónica y de un aneurisma de arteria iliaca derecha.

Dentro de los hallazgos aparecieron dos oncocitomas en sendos riñones, un nódulo suprarrenal izquierdo, un nódulo de tiroides e hiperplasia nodular de próstata.

¹ Servicio de Clínica Médica Jefe del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Privado de Comunidad. ² Servicio de Patología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata, Argentina.

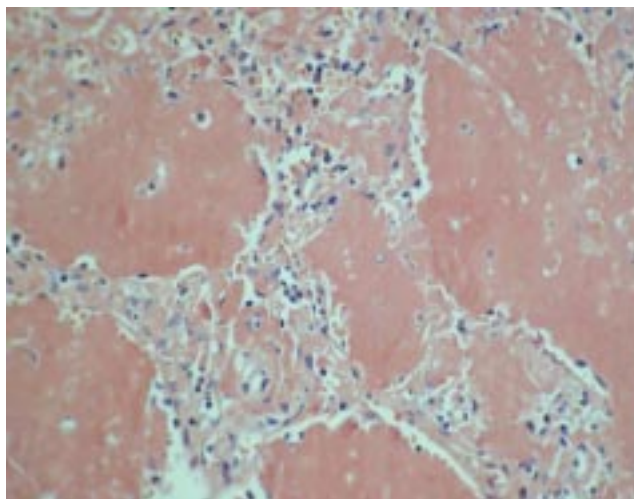


Figura 1. Bazo con lagos de amiloide (rojo congo 25x).

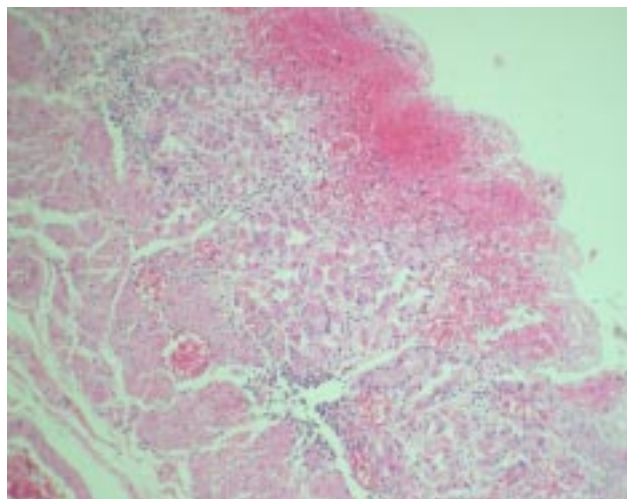


Figura 2. Hemorragia gástrica (HyE 10x)

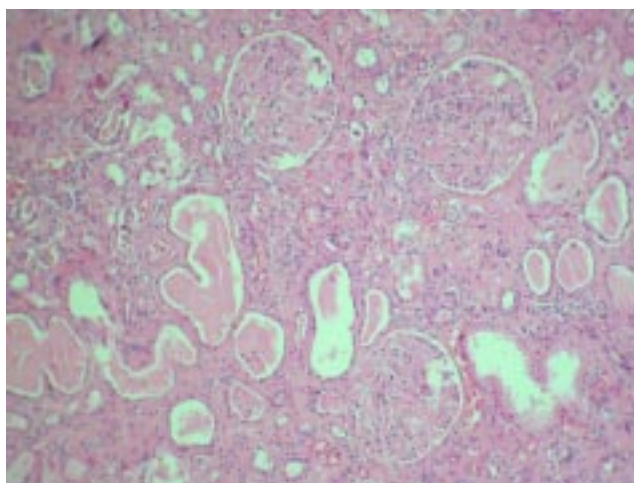


Figura 3. Riñón con depósitos amiloideos en el mesangio glomerular y túbulos dilatados con contenido proteináceo (HyE10x).

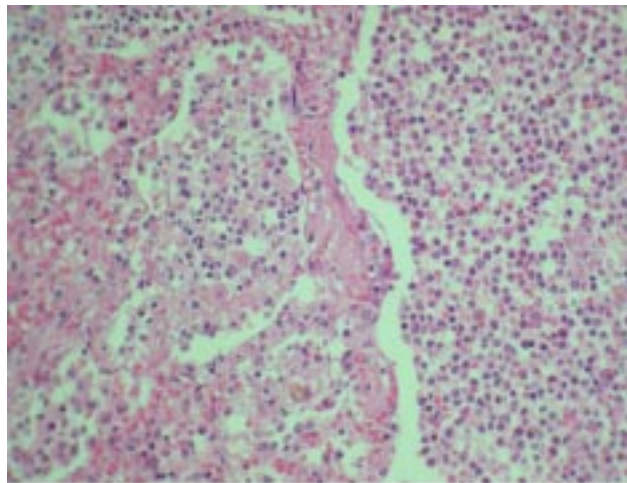


Figura 4. Parénquima pulmonar con infiltrados leucocitarios intraalveolares correspondientes a una bronconeumonía aguda (HyE 25x).

Respecto a la bronconeumonía necrotizante, es una complicación habitual en los pacientes con inmunodeficiencias, siendo ésta de bacilos Gram negativos, probablemente *Pseudomonas*.

Por último, los oncocitomas son hallazgos de autopsia en general cuando miden menos de 2 cm, raramente son bilaterales como en este caso.

FACTOR X

El déficit de factor X (FX) fue descrito por primera vez en dos pacientes por Stuart y Prower en la década del 50^{1,2}.

La deficiencia de este factor es una de las más raras. El factor X es una proteasa dependiente de la vitamina K, siendo la primer enzima de la vía final común en la formación del trombo. El gen que codifica

para dicho factor, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 13 y está dividido en ocho exones, cada uno de los cuales codifica para un dominio específico de la proteína. Se han identificado numerosos polimorfismos del FX, sin embargo, dichos polimorfismos no alteran sus niveles séricos. El factor X se sintetiza en el hígado como un pro péptido con una estructura similar a la de los factores dependientes de vitamina K. La activación del FX en FX₂, se produce por clivaje de este pro péptido; y puede desencadenarse desde la vía extrínseca, la intrínseca o de ambas³.

La activación a través de la vía extrínseca ocurre a expensas del factor tisular (FT), el factor VIIa, calcio y fosfolípidos. La vía intrínseca se activa cuando ocurre la interacción de factor IXa, factor VIII, y nuevamente calcio y fosfolípidos. El factor X activado

(FXa), es el más importante activador de la protrombina. La presencia del complejo FXa, factor Va, calcio y fosfolípidos, aceleran su conversión a trombina.

El FX, activa a los factores V, VII y VIII por medio de clivaje. El FXa es finalmente inactivado mediante la formación de un complejo con la antitrombina, el cual es depurado posteriormente por el hígado. Su actividad también es regulada por el inhibidor del factor tisular (IFT). El FXa se une al IFT formando un complejo, el cual se une posteriormente a otro complejo (FT y FVIIa) perdiendo actividad en la cascada de la coagulación.

Los pacientes con déficit de FX pueden ser asintomáticos o presentar historia de sangrados de distintas magnitudes, desde pequeñas lesiones en piel hasta hemorragia intracraneal (en caso de deficiencia severa)^{4,5}. Además la evaluación de estos pacientes puede revelar enfermedades subyacentes que lleven al déficit del factor.

La clasificación del déficit de FX se basa en resultados de laboratorio (funcionales e inmunológicos). El tipo I, se caracteriza por disminución de la síntesis de la proteína, por lo que se encuentran disminuidos tanto la actividad del FX como sus niveles en el plasma. En el tipo II, los niveles de antígeno se encuentran cerca de lo normal, mientras que la actividad del mismo está reducida, esto indica la producción de una molécula disfuncional.

A su vez, el déficit del factor X puede ser un trastorno hereditario o adquirido. La deficiencia congénita del FX es un trastorno raro generado por delecciones genéticas, anormalidades cromosómicas y distintas mutaciones, se transmite de forma autosómica recesiva, con una incidencia de 1:1.000.000 en la población general. Los pacientes con la expresión homocigota de este déficit pueden presentar tendencia al sangrado a cualquier edad, sin embargo, aquellos que presentan niveles de FXa <1U dl lo presentan en etapas tempranas de la vida, por ejemplo sangrado del cordón umbilical, hemartrosis, severos sangrados post operatorios o hemorragias en el sistema nervioso central (SNC). La forma heterocigota, tiene una prevalencia de 1:500, siendo esta usualmente asintomática. Sin embargo, algunas formas, pueden presentar tendencia significativa al sangrado debido a una actividad enzimática insuficiente, o la formación de complejos que reducen la actividad de protrombinasa.

La deficiencia adquirida del factor X puede ser secundaria a diversas entidades:

El déficit de vitamina K. La misma puede producirse por malabsorción, debido al uso de anticoagulantes dicumarínicos o distintas hepatopatías. Sin embargo, en estos casos también existe una deficiencia de otros factores dependientes de la vitamina K.

Mieloma Multiple. Hay un solo caso reportado de mieloma asociado con déficit de factor X. Los niveles se normalizan con la remisión completa del mieloma.

Drogas. El valproato de sodio se ha asociado esporádicamente con esta deficiencia⁶.

Neoplasias. El déficit de FX fue reportado en varios de tumores. Estos incluyen, timoma, carcinoma renal y adrenal, carcinoma gástrico, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda.

Infecciones. La infección por *Mycoplasma pneumoniae* fue asociada con el déficit del factor X. También fueron descritos dos casos de lepra relacionados con deficiencia de dicho factor. El mecanismo por el cual se produce este déficit es desconocido, sin embargo, el agente infeccioso y el FX pueden tener epitopes similares y de esta manera ser removidos de la circulación por el sistema inmune⁷.

Síndrome antifosfolípido. Se han reportado dos pacientes con severa deficiencia de FX asociada a la presencia de anticoagulante lúpico, ambos con hemorragias importantes⁸.

Amiloidosis. La primera descripción de la asociación entre amiloidosis primaria (AL) y déficit de FX fue en el año 1962, desde entonces hubo numerosos casos reportados⁹.

El déficit de factor X, es el trastorno de la coagulación que con más frecuencia se produce en la amiloidosis AL, afectando al 8,7% de los pacientes, sin embargo es rara la presentación de este trastorno en la amiloidosis secundaria (AA)¹⁰.

Usualmente se produce una disminución de los niveles de FX en plasma, aunque también se puede observar una disminución de su actividad.

Por mucho tiempo se ha propuesto que el FX es eliminado de la circulación siendo absorbido por las fibras de amiloide depositadas en los tejidos perivasculares del bazo, disminuyendo su vida media en plasma. A favor de esta teoría se han citado trabajos en los que se realizaron esplenectomías con la intención de corregir los defectos hemostáticos⁽¹¹⁻¹²⁻¹³⁾. Sin embargo, el compromiso esplénico en la amiloidosis no se correlaciona con deficiencia del factor X u otras alteraciones de la coagulación en los trabajos que midieron tanto la actividad de FX como su concentración^{14,15}.

Un estudio retrospectivo realizado en 337 pacientes con amiloidosis AL evidenció sangrados anormales en el 28% de los mismos¹⁵. Equimosis y púrpura fueron los más comunes, aunque también se observaron sangrados clínicamente significativos, principalmente los del tracto gastrointestinal (5%) y renal (1%). Dichos sangrados extracutáneos fueron asociados con prolongación del TP e independientes del tiempo de trombina (TT).

Anormalidades en el TT, TP o KPTT fueron evidenciadas en el 51% de los pacientes. Las más comunes fueron la prolongación del TT observada en el 32% de los casos y la prolongación del TP en el 24%. La prolongación del TT fue asociada con la presencia de depósitos hepáticos de amiloide, proteinuria y niveles séricos bajos de albúmina. Como se dijo antes, la prolongación del TP se asoció con una historia anormal de sangrados extracutáneos.

En este estudio, donde la prevalencia del déficit de factor X fue del 14%, se observó que los pacientes con este déficit que tuvieron valores subnormales de actividad del FX presentaban niveles de antígeno de FX relativamente superiores en relación a aquellos con actividad de FX normal.

Esto propone una fisiopatología más compleja que un simple modelo de absorción. Este grupo de estudio sugiere que además de la absorción del FX por las fibrillas de amiloide perivasculares, se produce un deterioro de la función del factor por alteraciones en su síntesis hepática (especialmente durante la glicosilación), o por inactivación de la actividad del FX por ligandos solubles.

Las medidas terapéuticas deben considerar tres momentos, el sangrado activo, la corrección del déficit para disminuir el riesgo de sangrado y la profilaxis durante los procedimientos.

El sangrado agudo requiere del soporte hemodinámico, la reposición de elementos formes de la sangre y medidas que reviertan la coagulopatía. Para esto se cuenta con plasma fresco congelado, complejo concentrado de protrombina y el factor VII recombinante (FVIIr). La manera en que el FVIIr actúa en distintas vías provocando hemostasis, pero su mecanismo de acción escapa a los fines de esta discusión¹⁶.

La prolongación de los tiempos de coagulación y la determinación del déficit de FX en un paciente que no ha presentado sangrados no requiere tratamiento específico, pero obliga a rastrear patologías asociadas y su eventual tratamiento. El tratamiento de las enfermedades de base se relacionan con corrección de la discrasia hematológica y disminución de los sangrados. En este caso, el paciente que presentamos corrigió la prolongación del TP hasta el rango normal, luego de realizar 3 ciclos de quimioterapia. Otras estrategias como esplenectomía, plasmaféresis, el uso de gamaglobulinas y esteroides han sido usadas. La deficiencia de vitamina K debe corregirse mediante su administración.

Es necesario evaluar minuciosamente los riesgos y beneficios en los pacientes con déficit de FX que van a ser sometidos a procedimientos con riesgo de sangrado. Como medidas profilácticas durante el acto se puede recurrir a la transfusión de PFC y CCP (Procomplex®, Bebulin®), ya que no se dispone de concen-

trados purificados de factor X. El PFC rara vez detiene los sangrados y los CCP logra disminuir los sangrados parcialmente y por un breve período de tiempo y representa un riesgo significativo de complicaciones tromboembólicas (coagulación intravascular diseminada, infarto de miocardio). El uso de FVIIr ha mostrado ser eficaz en disminuir la tasa de sangrados y mejorar los tiempos de protrombina y los niveles de FX¹⁷.

El déficit de FX es una entidad rara en la práctica clínica. Por lo expuesto anteriormente las deficiencias congénitas son extremadamente infrecuentes y conllevan, por lo general, una historia de herencias. Del otro lado se presentan los casos adquiridos que obligan a buscar la patología de base, ya que, la mayor parte de las veces, la resolución o el tratamiento de la misma llevan a mejorías en los tiempos de coagulación³⁰.

AMIOLOIDOSIS DE CADENAS LIVIANAS

En 1854 Virchow adoptó el término amiloide, para referirse al depósito de material extracelular anormal en el hígado¹⁸. La amiloidosis sistémica es un desorden en la conformación de una proteína insoluble (fragmentos de cadenas livianas de inmunoglobulinas monoclonales) que adopta una estructura de láminas cruzadas con plegamientos β que forman fibrillas, con un componente P, que le confiere estabilidad, y se deposita en los tejidos. La acumulación de estos depósitos tisulares lleva a la disrupción de la estructura y la función normal de los órganos afectados, asociado con una discrasia de células plasmáticas. De éstos, los más frecuentemente afectados son el riñón, el corazón, el hígado y el sistema nervioso periférico. Sin embargo, la cantidad de amiloide depositado parece no guardar relación con el daño funcional orgánico, especialmente en el riñón¹⁹.

La incidencia de esta entidad es difícil de precisar. En nuestro país no hay registros serios de amiloidosis. La incidencia tanto en Estados Unidos como en el Reino Unido equivale a 600 nuevos casos por año. La edad de los pacientes al momento de la presentación es entre 50 y 70 años. La relación de aparición en hombre y mujeres es equitativa^{20,21}. La clasificación actual de los distintos tipos de amiloide se basa en la naturaleza del precursor proteico, el tipo más frecuente de amiloidosis es el que depende de cadenas livianas de inmunoglobulinas (típicamente *kappa* y *lambda*), comúnmente llamada amiloidosis primaria^{22,23}.

El espectro de manifestaciones clínicas es amplio y depende de los órganos comprometidos. No obstante, un síndrome constitucional acompaña a las lesiones específicas e incluso las precede. Aunque rara vez se llega al diagnóstico por síntomas como fatiga y pérdida de peso.

El compromiso renal está dominado por la aparición de proteinuria, habitualmente formando parte de un síndrome nefrótico, y ésta puede acompañarse de insuficiencia renal o no. La progresión de la disfunción y la hipertensión arterial son poco comunes.

La miocardiopatía congestiva de la amiloidosis se presenta de forma rápida, es progresiva, y predomina la insuficiencia derecha. El electrocardiograma (ECG) muestra voltajes bajos y patrón de secuelas isquémicas. El ecocardiograma evidencia hipertrofia concéntrica de los ventrículos, predominando el izquierdo con leve alteración en la fracción de eyección, dilatación auricular y un patrón restrictivo en el llenado ventricular. Cuando en un paciente con estas características se intenta tratar la disfunción diastólica con bloqueantes cálcicos y empeoran los síntomas la sospecha de miocardiopatía amiloide debe pasar a ser de alta probabilidad.

La neuropatía sensitivo-motora es frecuente, sin embargo, tiende a predominar el compromiso sensitivo, distal y simétrica. En contraste, la disfunción autonómica puede llegar a ser severa con hipotensión, impotencia y alteraciones de la motilidad gástrica.

El compromiso digestivo conlleva saciedad precoz, náuseas, diarrea y malabsorción²⁴. La macroglosia ocurre en un 10% de los pacientes y es uno de los signos patognomónicos de la enfermedad. La hepatomegalia es un signo frecuente (25%) aunque es difícil diferenciarla cuando hay congestión venosa. La esplenomegalia es rara, pero la disfunción esplénica ocurre en un cuarto de los pacientes y se identifica por la presencia de cuerpos de Howell-Jolly en el frotis de sangre periférica.

Las hemorragias son manifestaciones frecuentes, siendo lo más característico de la amiloidosis la presentación de púrpura por fragilidad vascular. Los trastornos de la coagulación se discutieron previamente.

Estas son las presentaciones clínicas más comunes, aunque vale la pena recordar que son muy diversas y virtualmente todos los órganos pueden afectarse desencadenando alteración de su morfología y su función²⁵⁻¹⁹.

El diagnóstico de amiloidosis se logra mediante la demostración de la presencia de amiloide en los tejidos involucrados. Cuando la sospecha diagnóstica es alta, se recomienda tomar muestra de tejido del órgano afectado, si es posible, y en su defecto de una muestra de tejido celular subcutáneo abdominal o de médula ósea. La sensibilidad del análisis de la grasa subcutánea con la tinción de Rojo Congo, introducido por Bennhold en 1922²⁶, ha llegado a ser del 85% para confirmar la presencia de amiloide, pero esto varía en los distintos grupos de estudio. La infiltración de la mé-

dula ósea por material amiloide es fuertemente sugestivo de amiloidosis por cadenas livianas. Posteriormente se realiza inmunohistoquímica en el tejido para determinar el tipo de amiloide. Otro enfoque diagnóstico es la detección de inmunoglobulinas monoclonales o cadenas livianas por inmunofijación y electroforesis en el suero o en la orina, lo que ocurre en el 90% de las veces en la amiloidosis sistémica. Actualmente se dispone en algunos centros de la medición de cadenas livianas libres en el suero aumentando la sensibilidad para la detección de las mismas. Si alguno de estos dos procedimientos es positivo se arriba al diagnóstico de amiloidosis AL. En cambio, si son negativos ambos, se deben seguir los pasos de los algoritmos diagnósticos de otros tipos de amiloidosis, las formas hereditarias y las formas secundarias.

Una vez determinado el tipo de amiloide, la evaluación del compromiso orgánico se basa en el examen físico y valoración de la función renal (depuración de creatinina y proteinuria), hepática y los tiempos de coagulación, ECG, ecocardiograma y radiografía de tórax. La presencia de anemia es rara a menos que la amiloidosis se asocie a mieloma múltiple o sangrados. En algunos centros está disponible la sinciografía o gammagrafía SAP (componente P del amiloide sérico) y se usa para valorar la distribución y la extensión de los depósitos amiloides en el organismo. Aunque este método se aplica para marcar la cantidad de depósitos, el de monitoreo y el de respuesta al tratamiento; hay grupos que proponen incluirlo en los métodos diagnósticos, pero se necesita mayor evidencia que avale esta práctica.

Queda, por último, investigar alguna discrasia de células plasmáticas subyacente por medio de muestras de médula ósea (aspirado o biopsia) y evaluación del inmunofenotipo de las cadenas livianas²⁷.

Las modalidades de diagnóstico deberían de ser agotadas hasta confirmar la presencia de amiloidosis por cadenas livianas en aquellos pacientes en quienes el depósito de amiloide no puede adjudicarse alguna forma reactiva. En un estudio de 350 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL (por datos clínicos, de laboratorio y ante la ausencia de historia familiar) Lachmann demostró que 9,7% de estos pacientes presentaban mutaciones amiloideogénicas, confirmando la presencia de amiloidosis hereditarias²⁸.

El pronóstico es muy variable, pero generalmente es malo si no se realiza tratamiento. Los pacientes con amiloidosis AL tienen una supervivencia media de 1 a 2 años²⁵. Los factores que empeoran este pronóstico son el compromiso cardíaco, una alta carga de depósitos amiloides en el SAP, la presencia de neuropatía autonómica, el compromiso hepático con hiperbilirrubinemia, la asociación con mieloma múltiple y la mala respuesta a la quimioterapia²⁷.

Las opciones terapéuticas en la amiloidosis AL se basa en distintos esquemas de quimioterapia que incluyen melfalán solo o combinado con prednisona a diversas dosis, vincristina, adriamicina y dexametasona y talidomida²⁹. El trasplante autólogo de células madre con altas dosis de melfalán comenzó a realizarse en 1996³⁰ y la experiencia desde entonces lleva a recomendar que este enfoque es apropiado para pacientes bien seleccionados, lográndose la mejor tasa de remisión hematológica (remisión completa del 40% al año de tratamiento), mejoría de la supervivencia media de 1,2 a 5 años en los que presentaron respuesta incompleta y en el grupo que mostró respuesta completa el 85% se encuentran vivos luego de 8 años) y reversión de los trastornos relacionados con el amiloide³⁰.

Tanto el trasplante renal como el cardiaco deberían ser considerados en cada caso individualmente y estos procedimientos debieran de seguirse de quimioterapia para evitar que el amiloide vuelva a depositarse en los órganos transplantados²⁷.

Otras cuestiones del soporte general como el manejo del síndrome nefrótico, la insuficiencia cardiaca, la disautonomía, los síntomas gastrointestinales y los sangrados no serán discutidos aquí.

CONCLUSION

Aunque la presentación no es la usual, el déficit de factor X fue el causante de la hemorragia gástrica y rectal, como así también de los hematomas que se observaban en la superficie cutánea.

La enfermedad por amiloide de cadenas livianas es una entidad poco frecuente y que presenta diversas manifestaciones clínicas. Una de estas son los sangrados asociados a distintos tipos de alteraciones en la pared vascular, la función plaquetaria y los tiempos de coagulación.

La forma de presentación de este caso, sangrados asociados a déficit adquirido del factor X, es poco habitual. Sin embargo, este déficit obliga a buscar las patologías subyacentes mencionadas que pueden provocar este trastorno. En nuestro paciente, con insuficiencia renal progresiva de dos años de evolución, anemia de trastornos crónicos, se hicieron esfuerzos para intentar descartar la presencia de amiloide. Es así que, a pesar de que la biopsia de tejido grasa abdominal no mostró sugerencias de amiloidosis, se continuó la búsqueda mediante la aspiración de médula ósea.

El tratamiento del déficit asociado de factor X se basa en la resolución de la enfermedad de base. En los últimos años, el tratamiento de la amiloidosis por cadenas livianas ha evolucionado, siendo que el trasplante de células madre autólogas con altas dosis de melfalán ha mejorado la supervivencia de los

pacientes. Pero, la limitación mayor de este esquema es que los pacientes que pueden someterse al mismo deben presentar determinadas condiciones, estas excluyen a los pacientes con enfermedad avanzada y compromiso de múltiple órganos.

En este caso, el tratamiento con quimioterapia (VAD) se acompañó de mejoría en los tiempos de coagulación. Posteriormente, el paciente presentó distintas complicaciones infecciosas con repercusión general. Estando en el periodo de recuperación de una neumonía intrahospitalaria tuvo una hemorragia digestiva que lo llevó a la muerte. Aunque esta se presentó con tiempos de coagulación normales, en la necropsia no se hallaron causas orgánicas que hubieran podido ser responsables del sangrado. Por otra parte, la necropsia mostró compromiso de múltiples órganos con amiloide.

BIBLIOGRAFÍA

1. Telfer TP, Denson KW, Wright DR. A new coagulation defect. *Br J Haematol* 1956; 2: 308-16.
2. Hougle C, Barrow HM, Graham JB. Stuart clotting defect segregation of a hereditary state from the heterozygous heretofore called 'stable factor' deficiency. *J Clin Invest* 1957; 36: 485-93.
3. Uprichard J, Perry DJ. Factor X deficiency. *Blood Rev* 2002; 16: 97-110.
4. Citak A, Ucsel R, Karabucuoglu M, et al: A rare cause of intracranial hemorrhage: Factor X deficiency. *Pediatr Emerg Care* 2001; 17: 349-50
5. Young TM, Chitnavis BP, Swallow EB et al. Intracerebral haemorrhage in an adult due to transient factor X deficiency. *J R Soc Med* 2003; 96: 355-6.
6. Gallais V, Bredoux H, le Roux G, Laroche L. Acquired and transient Factor X deficiency associated with sodium valproate treatment. *Eur J Haematol* 1996; 57: 330.
7. Peuscher FW, van Aken WG, van Mourik JA et al. Acquired, transient Factor X (Stuart Factor) deficiency in patient with mycoplasma pneumonia infection. *Scand J Haematol* 1979; 23: 257-64.
8. Ashrani A, Aysola A, Nichols W, Key N. Lupus anticoagulant associated with transient severe factor X deficiency: a report of two patients presenting with major bleeding complications. *Br J Haematol* 2003; 121:639-42.
9. Korsan-Bengsten LHP, Ygge J. Acquired factor X deficiency in a patient with amyloidosis. *Thromb Diath Haemorrh* 1962; 7: 558-66.
10. Choufani EB, Sanchowala V, Ernst T, et al. Acquired factor X deficiency in patients with amyloid light-chain amyloidosis: incidence, bleeding manifestations, and response to high-dose chemotherapy. *Blood* 2001; 97: 1885-7.
11. Greipp K. Factor X deficiency in amyloidosis: a critical review. *Am J Hematol* 1981; 11: 443-50.
12. Glenner PR, Kyle RA, Bowie EJ. Factor X deficiency in primary amyloidosis: resolution after splenectomy. *N Engl J Med* 1979; 301: 1050-1.
13. Rosenstein ED, Itzkowitz SH, Penziner AS, et al: Resolution of factor X deficiency in primary amyloidosis following splenectomy. *Arch Intern Med* 1983; 143: 597-9.
14. Fair DS, Edgington TS. Heterogeneity of hereditary and acquired factor X deficiencies by combined immunochemical and functional analyses. *Br J Haematol* 1985; 59: 235-48.
15. Mumford A, O'Donnell J. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amiloidosis. *Br J Haematol* 2000. 110: 454-60.

16. Boggio L, Green D. Recombinant human factor VIIa in the management of amylois-associate factor X deficiency. *Br J Haemat* 2001; 112: 1074-5.
17. Takabe K, Holman P, Bouvet M. Successful perioperative management of factor X deficiency associated with primary amyloidosis. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 358-62.
18. Cohen AS. History of amyloidosis. *J Inter Med*. 1992; 232: 509-10.
19. Falk R, Comenzo R, Skinner M. The systemic amiloidosis. *N Engl J Med* 2004; 337: 898-909.
20. Kyle R, Gertz M. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semi Hematol* 1995; 32: 45-59.
21. Kyle R. Incidence in natural history of primary systemic amyloidosis in Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 1992; 79: 1817-22.
22. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN. Amyloid fibril protein nomenclature. *Amyloid* 2002; 9: 197-200.
23. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 329: 583-93.
24. Hayman S, Lacy M, Kyle R, Gertz M. Primary sistemic amyloidosis: a cause of malabsortion syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 535-40.
25. Khan MF, Falk RH. Amyloidosis. *Postgrad Med* 2001; 77: 686-93.
26. Bennhold H. Eine spezifisch amyloidfarbung mit Kongorot. *Munch Med Wochenschr* 1922; 69: 1537-8.
27. Bird J. Guidelines on the diagnosis ad management of AL amyloidosis. 2004; 125: 682-700.
28. Lachmann H, Booth D, Booth S, Hawkins P. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1786-91.
29. Comenzo RL, Vosburgh E, Simms RW. Dose-intensive intravenous melphalan with blood stem cell support for the treatment of AL amyloidosis: one year folow-up in five patients. *Blood* 1996; 88: 2801-6.
30. Skinner M, Sanchorawala V. High-Dose Melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: An 8-year study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 85-93.

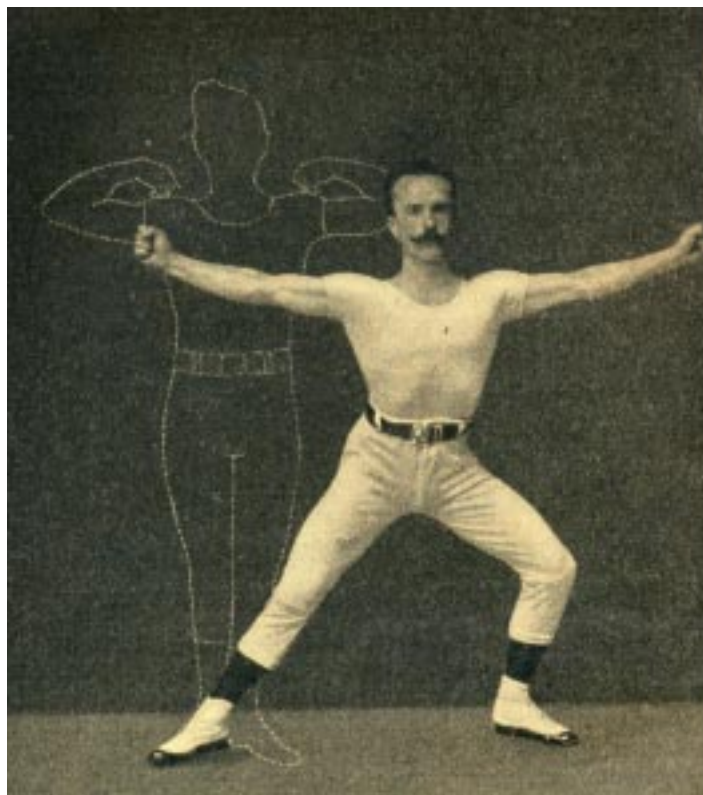


Foto: Ejercicio 1. Llevar las manos sobre los hombros con los brazos en flexión; tenderse hacia la izquierda con los brazos extendidos, volver a la posición anterior, bajar los brazos El mismo ejercicio hacia la derecha. (Desarrolla los músculos tensores de la pierna). Extraído de Curso de gimnasia del Almanaque Argentino. En: Meier E, Cabelago R. Almanaque del Estudiante Argentino. 5º edición. Kaiser y Cia impresores, Buenos Aires. 1915; 26.