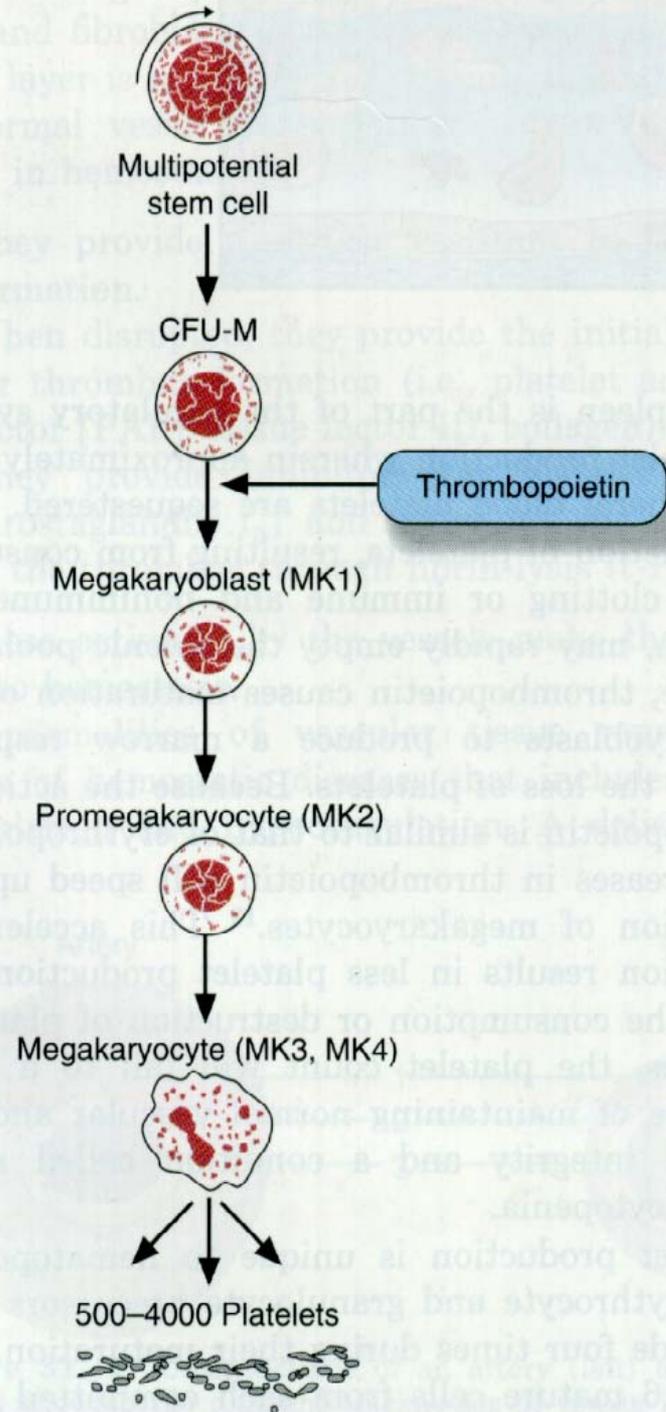


ANOMALIAS PLAQUETARIAS

Dr. Wilson Ruiz Gil
Hematólogo HNCH
Profesor de la UPCH

MECANISMO DE TROMBOPOYESIS



PLAQUETAS o TROMBOCITOS

FISIOLOGIA : TROMBOPOYESIS (I)

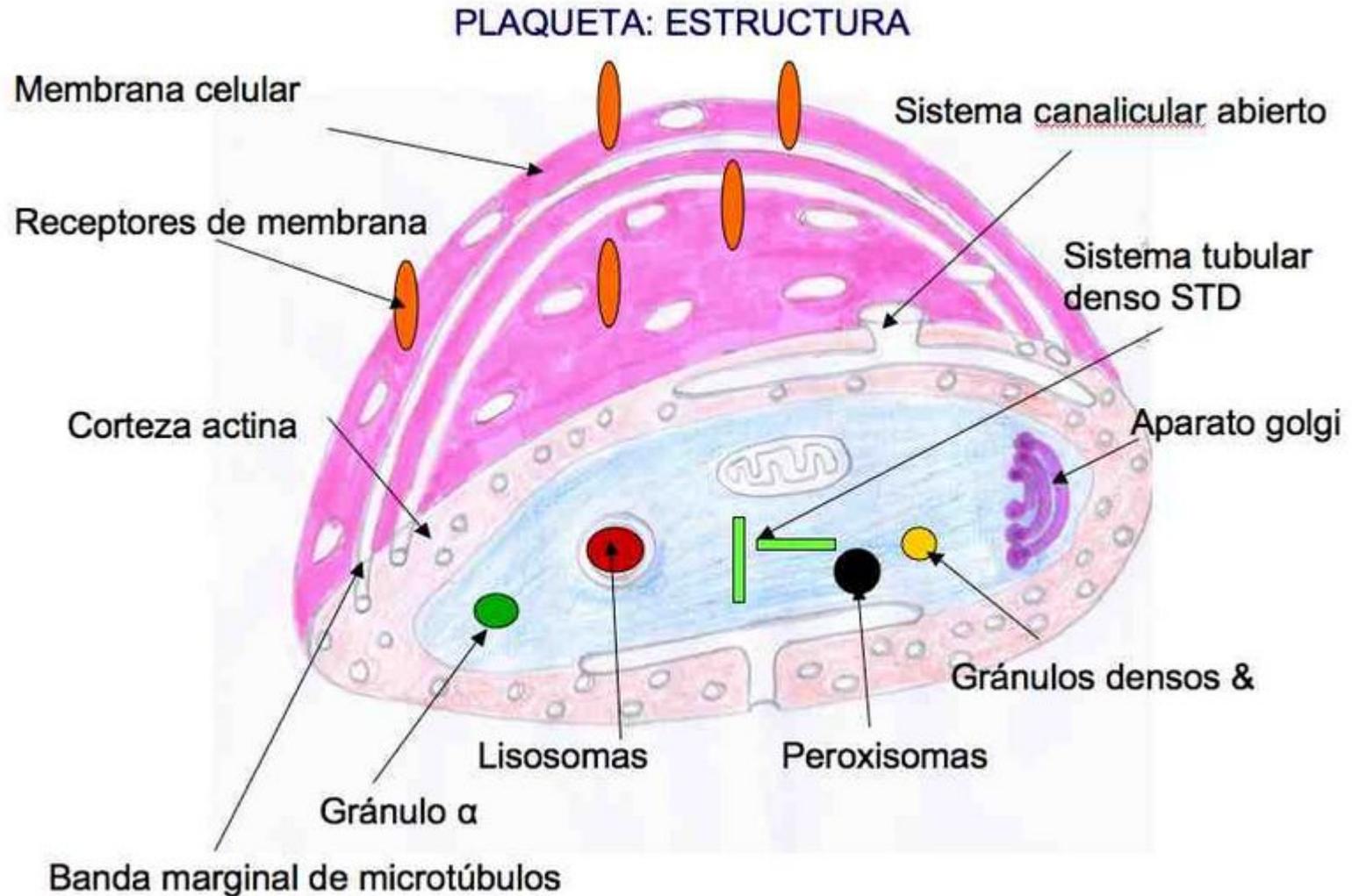
- Los megacariocitos (Megas) son células gigantes, poliploides (hasta 64N) y lo logran mediante *Endomitosis*
- Generan plaquetas fraccionando su citoplasma
- Se producen 1×10^{11} plaquetas/d pero pueden llegar a 8×10^{11} plaquetas/d
- La vida media plaquetaria es de 7 a 9 d

PLAQUETAS o TROMBOCITOS

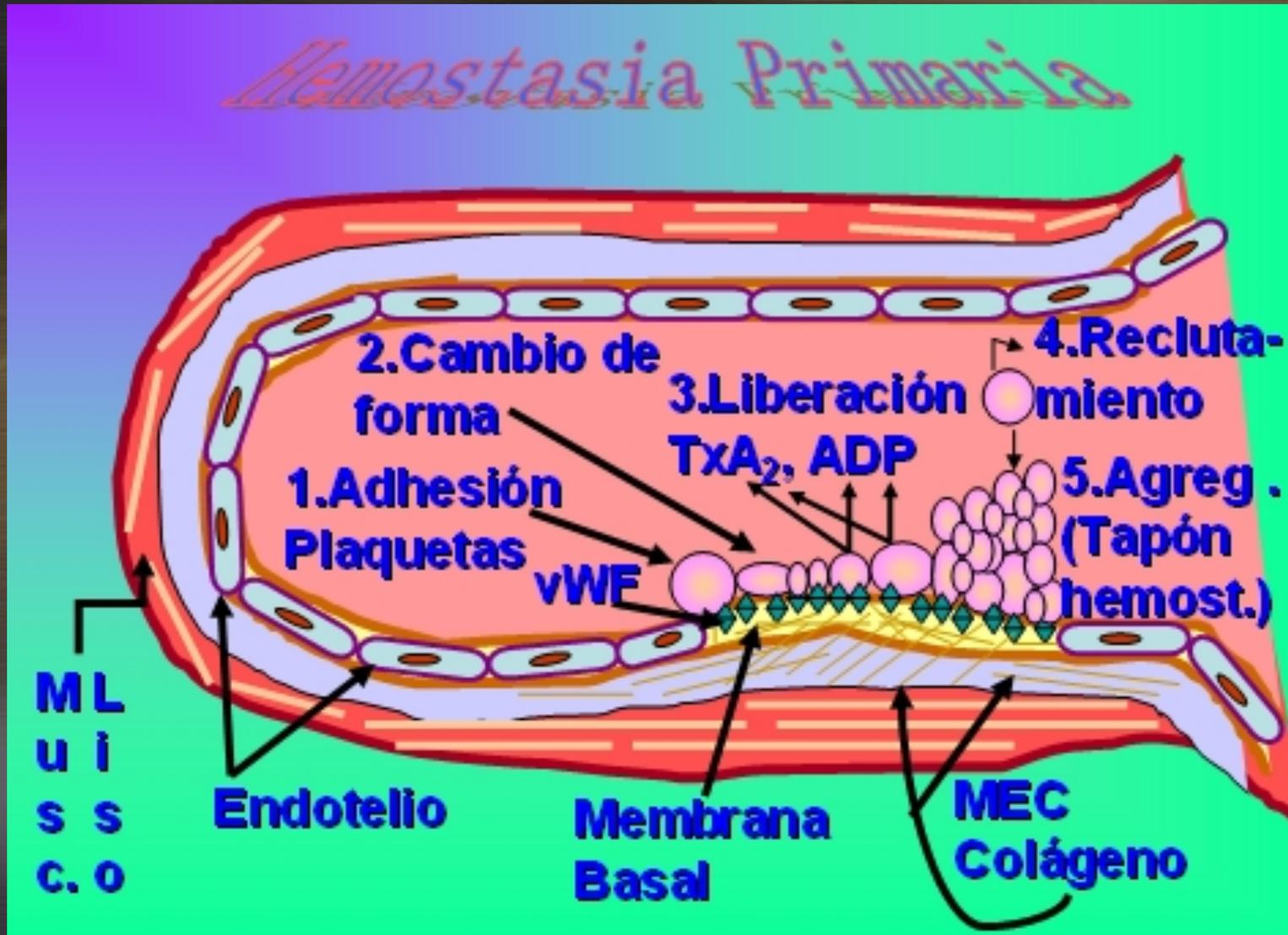
FISIOLOGIA : TROMBOPOYESIS (II)

- La Trombopoyetina (TPO) regula la producción
- La TPO lo generan: el hígado, riñón y músculos.
- La TPO es capturada por las plaquetas y los megas mediante los receptores CD110
- Cuando disminuyen las plaquetas queda mucho más TPO libre para estimular los megas jóvenes
- Existe un pool de plaquetas almacenadas en el bazo que representa 1/3 del total circulante

ESTRUCTURA DE LAS PLAQUETAS



COAGULACION FASE PLAQUETARIA



GRANULOS plaquetarios

- GRANULOS DENSOS:

ADP, ATP, Ca, Mg, SEROTONINA

- GRANULOS α :

PROTEINAS, f VW, fV, fVIII, FIBRINOGENO, FIBRINONECTINA, TROMBOSPONDINA, F4 PLAQUETARIO, β TROMBOGLOBULINA, FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS (PDGF)

- LISOSOMAS:

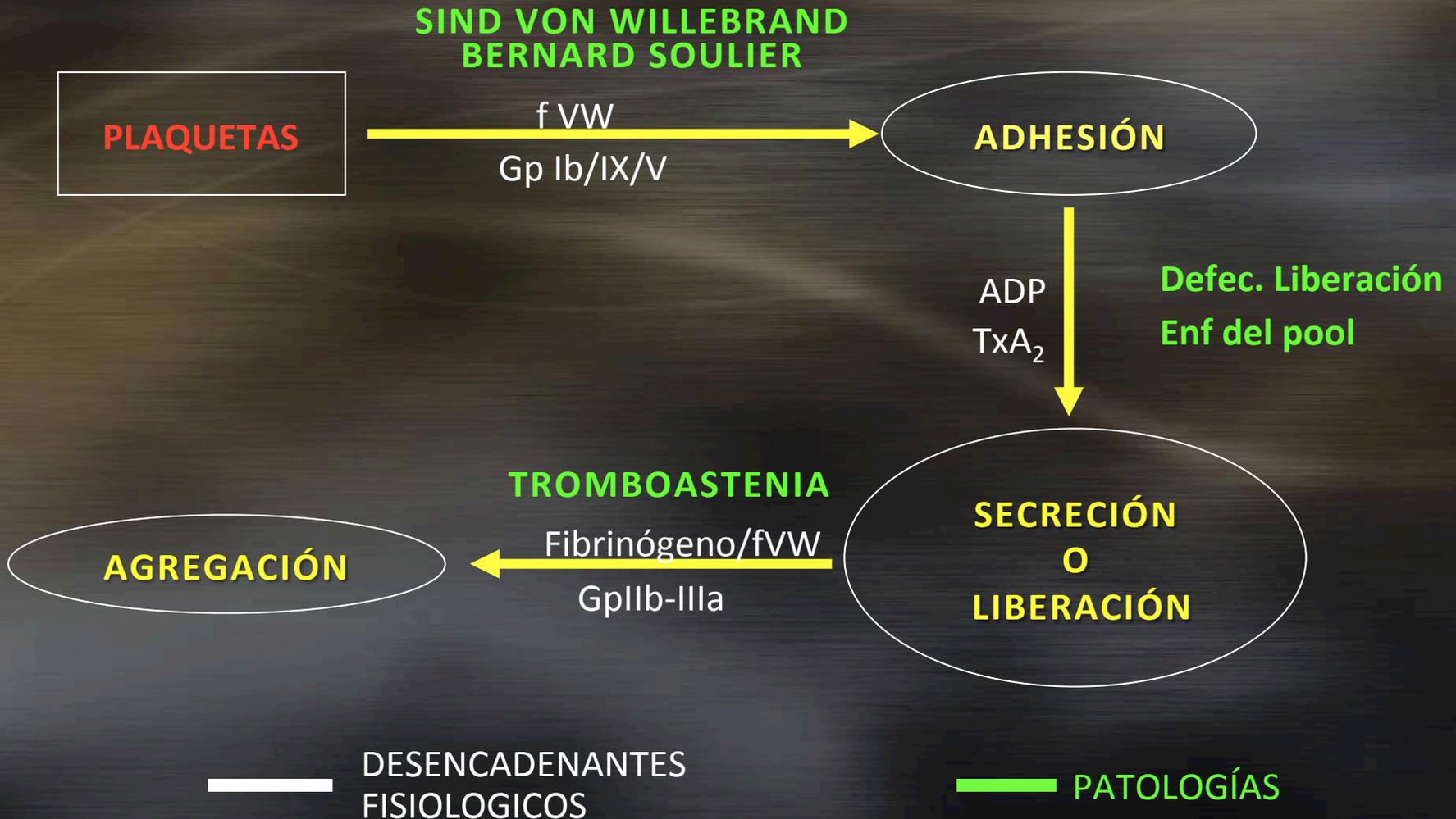
HIDROLASAS

LA MEMBRANA DE LAS PLAQUETAS -

Receptores:

- **GP Ia/IIa: Receptor del COLAGENO tipo I y IV**
Secundariamente las GPIV y GPVI
- **GP Ib : Receptor para el factor VON WILLEBRAND (fVW)**
La activación de la GPIb lleva a la formación del complejo GPIb-IX-V el cual a su vez transforma la GPIIb/IIIa permitiendo la unión del fibrinógeno
- **Complejo GPIb-IX-V**
El déficit de éste, lleva al síndrome de BERNARD-SOULIER (BSS)
- **GP IIb/IIIa : Receptor del FIBRINOGENO**
Inicia la agregación plaquetaria
Es el mayor componente estructural de la membrana plaquetaria
También se une al fVW, fibronectina, vitronectina
Puede ser activado por ADP y Trombina
Es el principal Ag inductor de Ab anti-plaquetarios
Su falla causa la TROMBOASTENIA DE GLANZMANN (TG)
- **GP VI: Inmunoglobulina de transmembrana, receptor del COLAGENO**

PROCESO DE : ADHESIÓN SECRECIÓN Y AGREGACIÓN



SINDROMES PURPURICOS

SEMIOLOGIA

- SANGRADO A PREDOMINIO MUCO CUTANEO
- EL SANGRADO TEMPRANO POST TRAUMA
- LA LESION MAS CARACTERISTICA ES LA PETEQUIA
 - Pequeñas hemorragias en la piel de hasta 5 mm de ϕ
 - Aparecen en zonas de mayor presión
 - No desaparecen a la digito-presión
 - No hacen relieve, No son pruriginosas
 - Desaparecen lentamente (en días)
 - Se generan a punto de partida de la microcirculación:
Capilares y/o vénulas
- LA EVOLUCION PUEDE SER AGUDA, SUB AGUDA O CRONICA.

SINDROME PURPURICO

PLAQUETAS EN SANGRE PERIFERICA

NORMALES

Vasculitis

Trombocitopatías

- Congénitas
- Adquiridas

Sindrome de VW

TROMBOCITOPENIA

MEGACARIOCITOS EN LA MO

NORMALES o ↑

AUMENTO EN EL
CONSUMO

AUSENTES o ↓

FALLA EN LA
PRODUCCION



**PURPURA DE
HENOCH-SHÖNLEIN**



PTI

PETEQUIAS EN MUCOSAS



PATOLOGIA DE LAS PLAQUETAS

- ALTERACION FUNCIONAL
(TROMBOCITOPATIAS)
 - CONGENITAS (DPH)
 - ADQUIRIDAS
 - SINDROME DE VON WILLEBRAND (VW)
Alteración de la coagulación humoral
que semeja una falla plaquetaria
- DISMINUCION DE PLAQUETAS
(TROMBOCITOPENIAS)

DESORDENES PLAQUETARIOS HEREDITARIOS

❑ DISMINUCION DE LA PRODUCCION PLAQUETARIA

- Púrpura Amegacariocítica congénita
- Sind. TAR (Trombocitopenia con ausencia de radio)
- Fanconi

❑ DESORDENES DEL GEN MYH9

- May-Hegglin (MH)

❑ ANORMALIDADES DE LOS FOSFOLIPIDOS

- Síndrome Scott

❑ ALTERACION DE LOS GRANULOS DE DEPOSITO

- GRANULOS α : Sind de las plaquetas grises
- GRANULOS DENSOS: Sind de CHEDIAK-HIGASHI (ChH)

❑ ALTERACION DE LOS RECEPTORES DE MEMBRANA

- ALTERACION DE GPIb-IX-V
 - BERNARD SOULIER (BSS)
 - VW tipo plaquetario (SEUDO VW)
- DEFECTO DE INTEGRINA $\alpha_2\beta_2$ ó GPIIb/IIIa
 - TROMBOASTENIA DE GLANZMANN (TG)

❑ MISCELANEA

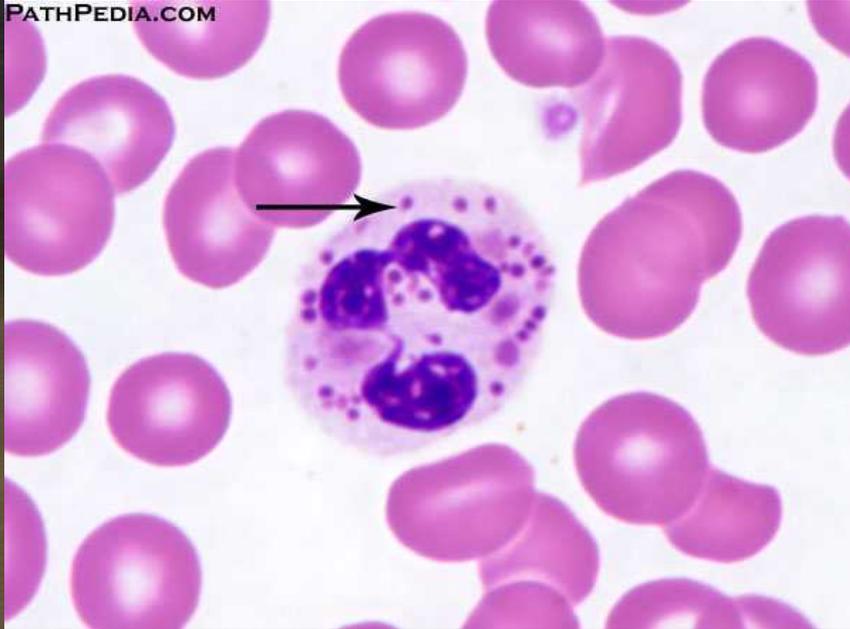
TROMBOCITOPATIAS : Diagnóstico

- HISTORIA Y EL EXAMEN CLINICO
- RECuento Y OBSERVACION EN LAMINA
 - Plaquetas grises, pseudo cuerpos de Döhle (MH)
- AGREGOMETRIA (Gold Estándar)
 - Muy bueno para: BSS. TA y Sind VW
 - No tanto para: Enf pool
- ANALIZADOR DE LA FUNCION PLAQUETARIA
 - Muy bueno para: BSS. TA, pseudo VW
 - No tanto para: Enf pool y alteraciones de membrana
- CITOMETRIA DE FLUJO
 - Evalúa cantidad de receptores: BSS y TG
- GENETICA Y MISCELANIA

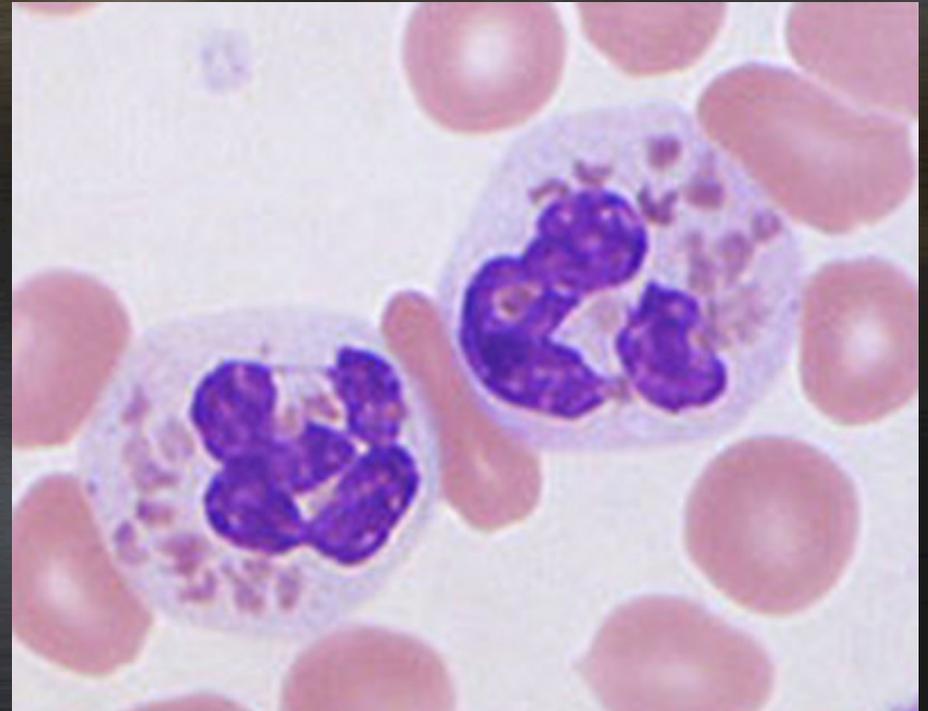
Pese a todo esto, más del 50 % de los diagnósticos no se definen

CHEDIAK HIGASHI

PATHPEDIA.COM

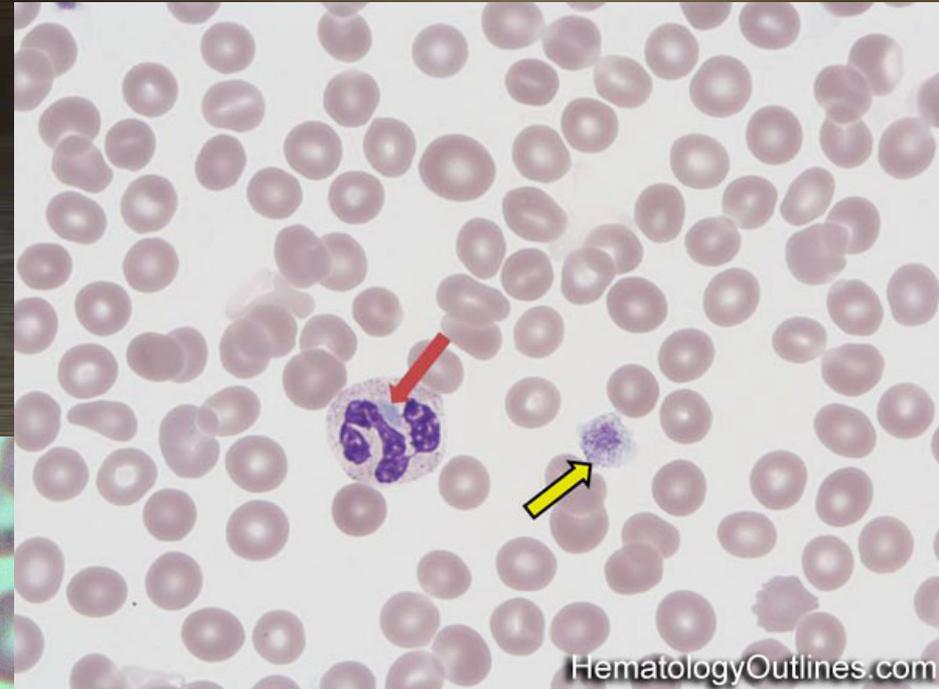
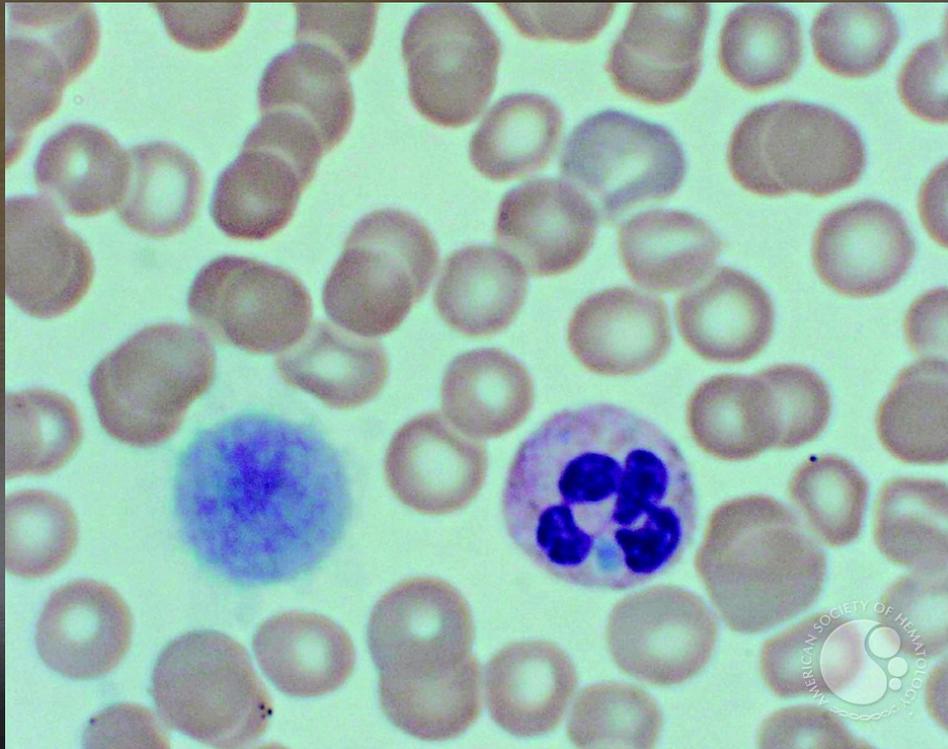


- AUTOSOMICO RECESIVO
- MUTACION DEL GEN CHS DEL CROMOSOMA 1
- ALBINISMO
- FALLA DE LA INMUNIDAD



ANOMALIA DE MAY HEGGLIN

- TROMBOCITOPENIA CON MACROPLAQUETAS
- MUTACION DEL GEN MYH9 EN EL CROMOSOMA 22
- AUTOSOMICA RECESIVA



HematologyOutlines.com

TROMBOCITOPATIAS :

Congénitas

- **BERNARD SOURLIER (BSS)**

- Autosómica recesiva, Prevalencia $< 1 \times 10^6$ habitantes
- Ligera a moderada trombocitopenia con macroplaquetas
- Moderada tendencia a sangrar
- Déficit en la génesis del complejo GPIb-IX-V
- Agregometría normal EXCEPTO con Ristocetina

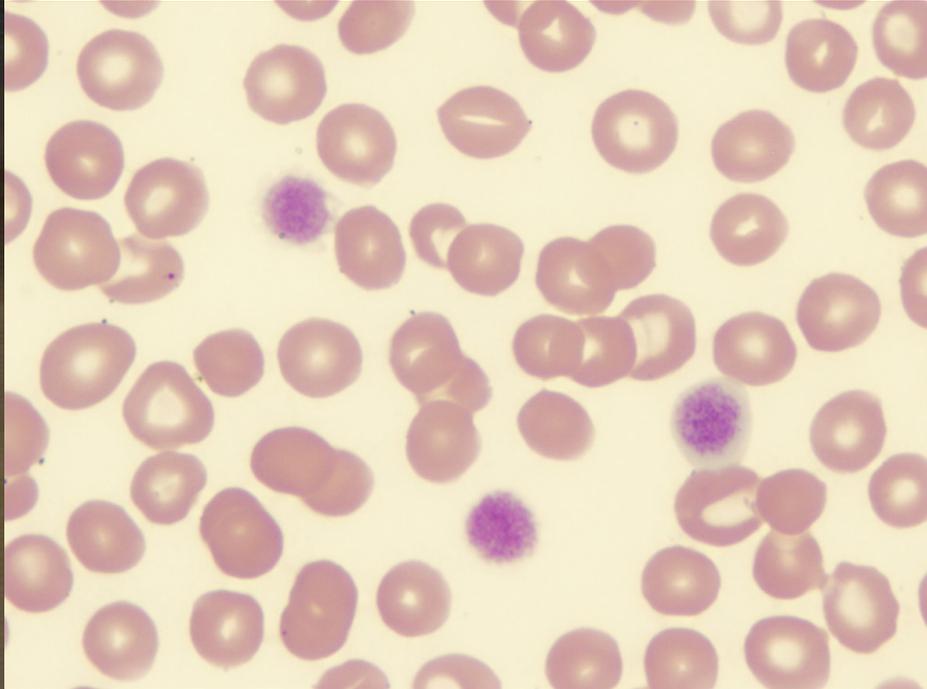
- **TROMBOASTENIA DE GLANZMANN (TG)**

- Autosómica recesiva, Prevalencia $< 1 \times 10^6$ habitantes
- Falla estructural en la GPIIa/IIIb (integrinas)
- Sangrado moderado a severo, con plaquetas normales
- Ligero predominio en mujeres
- No agrega con nada EXCEPTO con altas dosis de RISTOCETINA (a veces no)

TROMBOCITOPATIAS : Congénitas

- ENFERMEDAD DEL POOL DE ALMACENAMIENTO
 - Extremadamente raras
 - Usualmente complicadas con otras anomalías
 - Tendencias hemorrágicas variables
 - Anomalías de los gránulos densos: CHEDIAK-HIGASHI
 - Anomalías de los gránulos α : Síndrome de las PLAQUETAS GRISES
- PSEUDO VW o ALTERACION PLAQUETARIA QUE REMEDA EL VW
 - Autosómica recesiva
 - Plaquetas grandes con trombocitopenia moderada
 - Leve a moderada tendencia a sangrar
 - Mutación en la GP1b α que aumenta la afinidad por los grandes multímeros del fVW. Induce la disminución del fVW
 - Agregometría: respuesta exagerada al uso de RISTOCETINA
 - Se confunde con la variante 2B del VW

SINDROME DE BERNARD SOULIER



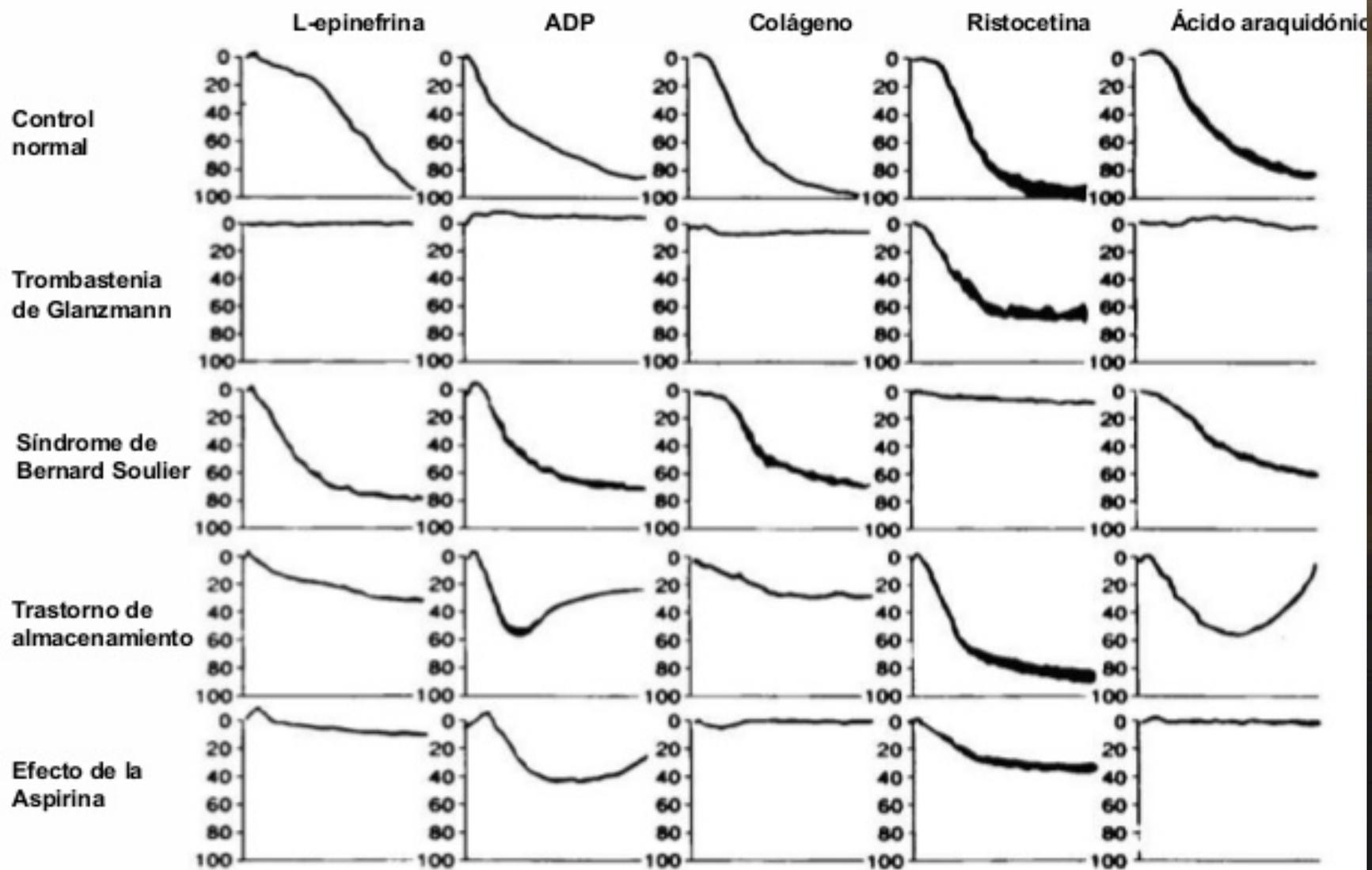
TROMBOCITOPATIAS ADQUIRIDAS

- **ASPIRINA Y AINES**
 - Bloquea la síntesis de tromboxanos (Acetila la CICLOXIGENASA I)
 - Suele ser irreversible
- **CLOPIDROGEL (THIENOPIRIDINAS)**
 - Inhibe al receptor de membrana P2Y₁₂ que cuando se activa estimula a la GPIIb/IIIa
 - Suele ser irreversible
- **ALCOHOL**
 - Altera la función plaquetaria, de manera no conocida.
 - En ocasiones puede inducir trombocitopenia por toxicidad sobre los megacariocitos
- **BIOLOGICOS:** Inmunoglobulinas (MM), uremia, SMD

SINDROME DE VON WILLEBRAND

Condición clínica en donde el CC simula un SINDROME PURPURICO pero el defecto está en un factor de la coagulación humoral el fVW

CURVAS DE AGREGOMETRIA EN

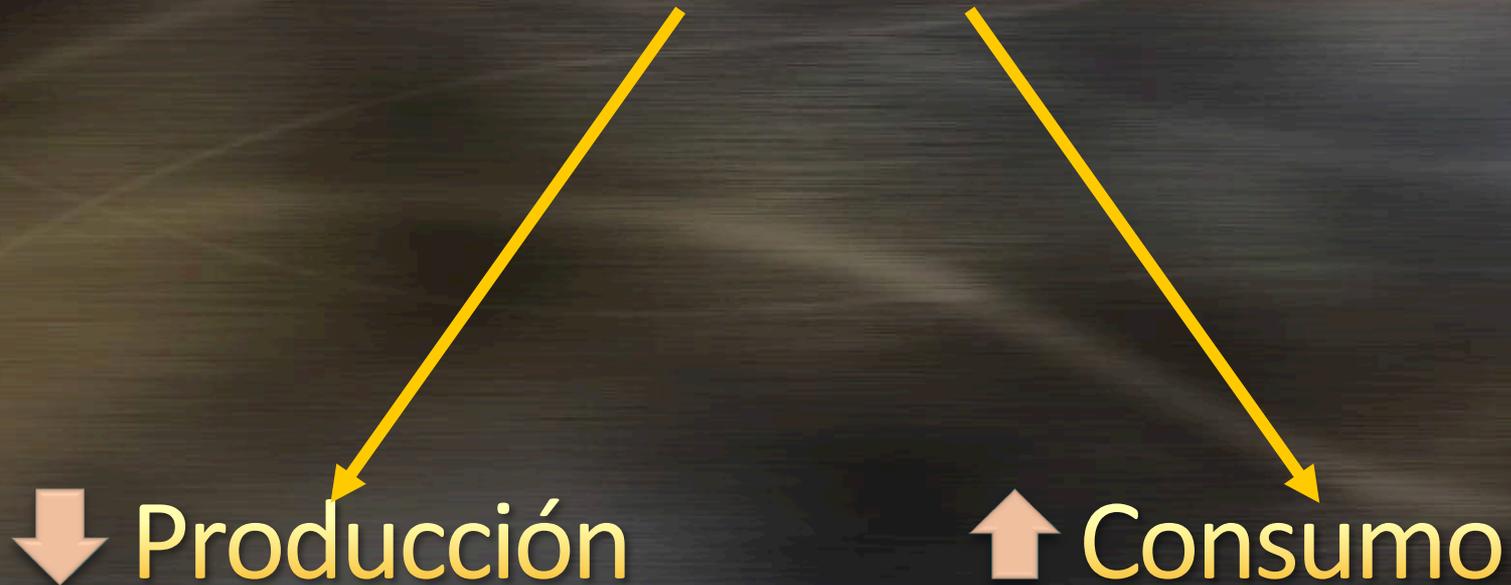


SINDROMES

PURPURICOS

TROMBOCITOPENICOS

PURPURA TROMBOCITOPENICA



PURPURA TROMBOCITOPENICA



Producción

- INFEC VIRALES : HCV, ParB19, varicela, HIV, EBV
- Enf Autoinmunes : LES , AR
- SIND FALLA MEDULAR : AA, S. Fanconi, APSM
- SECUELAS : Radioterapia, Quimioterapia
- TOXICOS : Alcohol, Tiazidas
- NUTRICIONALES : Anemia Megaloblástica
- INFILTRACION : Leucemias, linfomas, MM, SMD
Carcinomas, granulomas.

PURPURA TROMBOCITOPENICA



Consumo

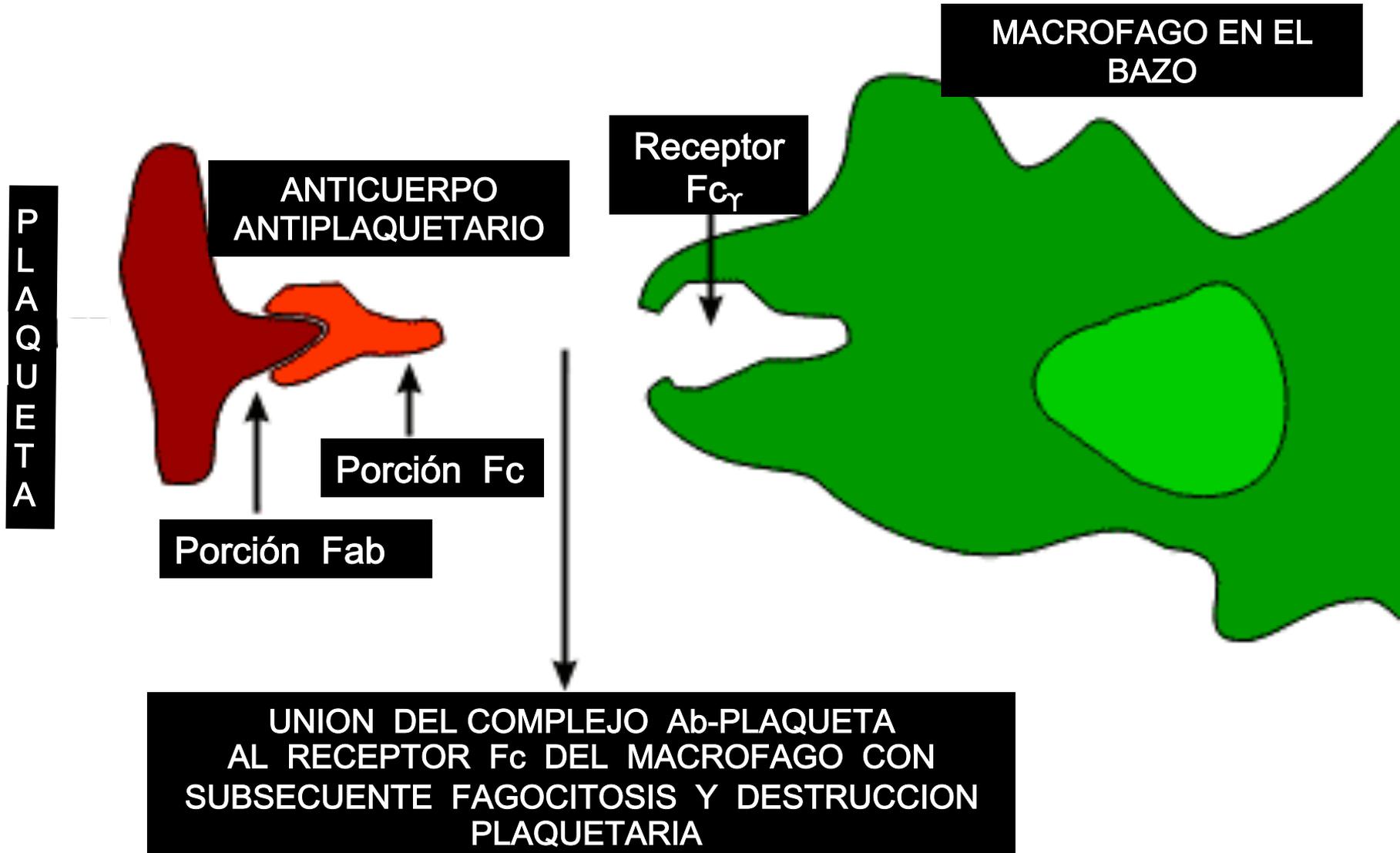
- DESTRUCCION MECANICA INTRAVASCULAR (10 %) :
CID, PTT, SUH, HELLP, Hemangiomas KM, by pass CV.
- DROGAS y/o TOXICOS: Alcohol, Ristocetina
- DESTRUCCION INMUNE SECUNDARIA
Drogas: Heparina, quinidina
Aloinmunes: Post transfusión o Madres Ag Pl A1 neg
Isoinmune: Hijos de madres con PTI
Infecciones: HIV, Brucella TBC
Enf Autoinmunes: LES , SAF ,AR
Neoplasias: linfomas, Ca de mama o pulmón
- DESTRUCCION INMUNE PRIMARIA
PTI agudo del niño o post infecciosa
PTI crónica o del adulto (Enf de werlhof)

PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNOLOGICA

DEFINICION

- Plaquetas bajas en la sangre periférica (SP), menos de 100000/mmc
- Destrucción periférica de plaquetas mediada por Ab dirigidos contra Ag plaquetarios (GPIIb/IIIa)
- Pueden inhibir la producción de las mismas.
- Predominan las hemorragias muco-cutaneas
- La lesión cutánea característica es la petequia.

MECANISMO DE DESTRUCCION PLAQUETARIA EN PTI



PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNOLOGICA

● Historia:

- Paul G. Werlhof (1735) describe un caso clínico típico de PTI y lo llamó *Hemorragia Maculosa*
- Harrington (1951) La infusión de plasma de pacientes con PTI crónico causa trombocitopenia en el receptor sano
- Shulman (1965) demostró que los causantes eran la fracción Ig G de las inmunoglobulinas
- Van Leeuwen (1982) demostró que el antígeno causante de estos auto-Ab son las GP IIb/IIIa constituyentes de la membrana plaquetaria.

PTI Diagnóstico

- HC y EXAMEN FISICO COMPLETO:
 - No debe encontrarse esplenomegalia
- HEMOGRAMA COMPLETO: Recuento de plaquetas
- REVISION DE LA LAMINA DE SP
 - Anomalías morfológicas: Trombocitopatías
 - Hemólisis microangiopática: Esquistocitos
 - D/C de “pseudo trombocitopenia” uso de EDTA
 - Muestra parcialmente coagulada
- PERFIL DE COAGULACION HUMORAL : NORMAL
- D/C DE OTRAS CAUSAS DE TROMBOCITOPENIA INMUNE

PTI Diagnóstico

- No se recomienda la búsqueda rutinaria de *los anticuerpos antiplaquetarios* por su baja sensibilidad y especificidad
- Recuento de Plaquetas Reticuladas: *Fracción Plaquetaria Inmadura (FPI)*: Sirve para evaluar la respuesta medular
- Dosaje de la PROTEINA C REACTICA (PCR): Hay evidencia experimental que los mayores niveles de PCR potencian la destrucción de las plaquetas y su nivel predice la recuperación
(*Blood. 2015;125(11): 1793-1802*)

PTI Características clínicas

CARACTERISTICA	PTI AGUDO	PTI CRONICO
PICO DE EDAD	DE 2 A 6 AÑOS	DE 20 A 40 AÑOS
SEXO PREDILECTO	INDIFERENTE	MUJERES 3 / 1 HOMBRES
INFECCION PREVIA	1 A 3 SEMAN PREVIAS	NINGUNO
INICIO SANGRADO	ABRUPTO	INSIDIOSO
CUENTA PLAQUETAS	< 20 000 / μ L	30 - 80 000 / μ L
EOSINOFILIA	FRECUENTE	RARO
DURACION	2 A 10 SEMANAS	MESES O AÑOS
SANGRA. INTRA CRANEAL	1 %	2 % (MAYORES)
REMISION ESPONTANEA	80 % CASOS	MENOS DEL 20 %

PTI AGUDO DEL NIÑO

- SANGRADO CUTANEO A PREDOMINIO PETEQUIAL ANTES QUE EQUIMOTICO (PURPURA SECA)
 - SANGRADO POR MUCOSAS (PURPURA HUMEDA)
 - SANGRADO INMEDIATO LUEGO DE HERIDAS (T de SANGRIA PROLONGADO)
 - MUY RARA LA HEMARTROSIS Y/O SANGRADO EN MUSCULOS
 - ESPLENOMEGALIA MUY RARA. HASTA 10 % EN NIÑOS
 - TROMBOCITOPENIA EN SANGRE PERIFERICA A PREDOMINIO DE PLAQUETAS GRANDES
 - EOSINOFILIA Y LINFOCITOSIS
 - MO CON INCREMENTO DE MEGACARIOCITOS (NIDOS) A PREDOMINIO DE FORMAS JOVENES
-

PETEQUIAS





ESCORBUTO

PURPURA
FULMINAS



ADAM

PTI Evolución en el tiempo

FASES DE LA ENFERMEDAD

PTI de reciente diagnóstico (Reemplaza al PTI Agudo)	Plaquetas < 100 000/mmc ≤ 3 meses desde el Dx
PTI Persistente	Que dura entre 3 a 12 meses
PTI Crónico	Que dura más de 12 meses
PTI Crónico Refractario	Que dura más de 12 meses Esplenectomizados Sintomático y/o con plaquetas en ≤ 30 000/mmc