

# ANOMALIAS PLAQUETARIAS

Dr. Wilson Ruiz Gil  
Hematólogo HNCH  
Profesor de la UPCH

# 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  $1 \times 10^{11}$  plaquetas/d pero pueden llegar a  $8 \times 10^{11}$  plaquetas/d
- La vida media plaquetaria es de 7 a 9 d

# Generación de plaquetas

Megacarioblasto



**ENDOMITOSIS**

	Células progenitoras del megacariocito	Megacariocitos reconocibles morfológicamente
Ploidia	UFC Meg 2N → 4N	8N → 16N → 32N → 64N
Factor humoral	← FEC-GM IL3 →	← TROMBOPOYETINA →

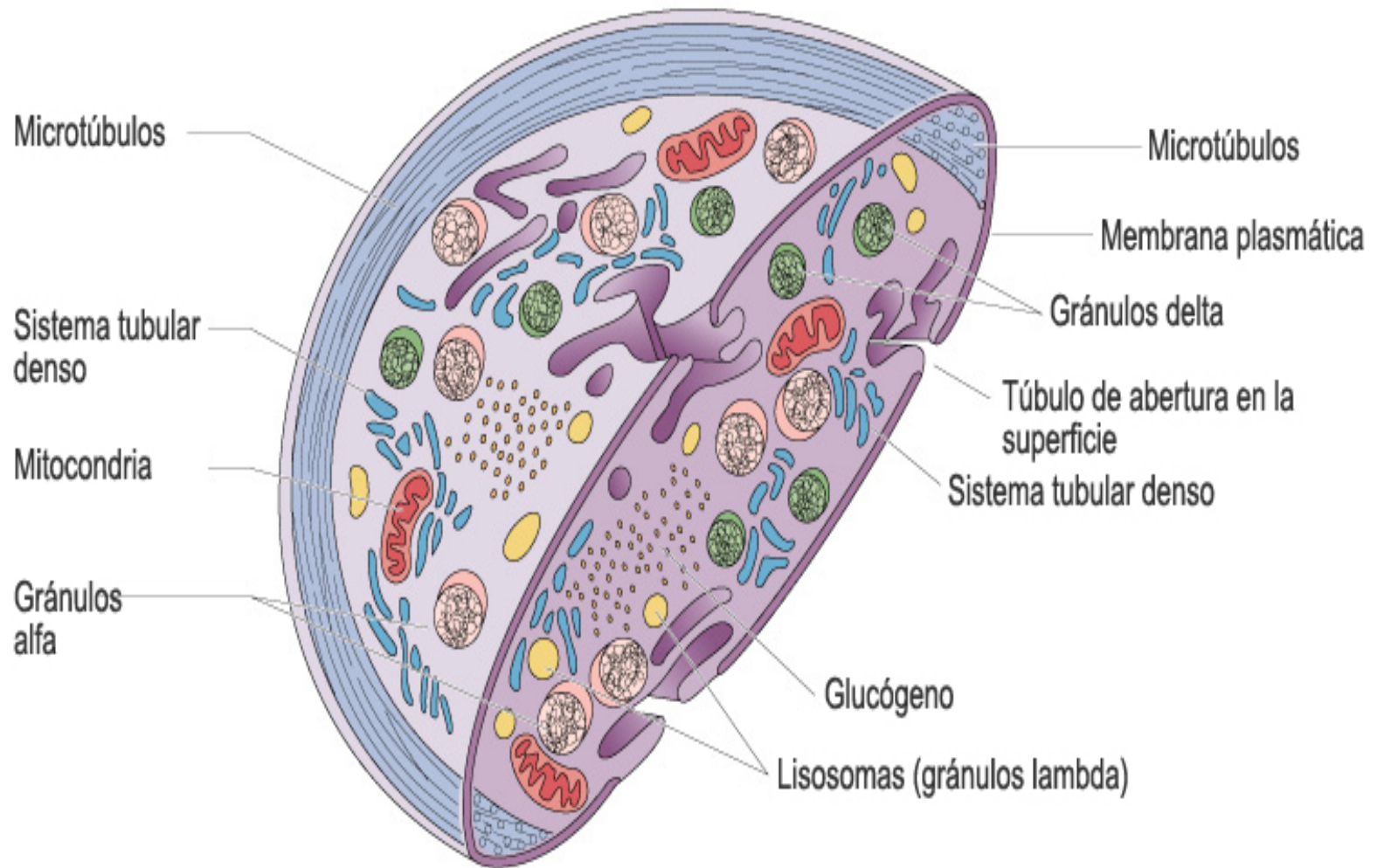
# PLAQUETAS o TROMBOCITOS

## FISIOLOGIA : TROMBOPOYESIS (II)

---

- La Trombopoyetina (TPO) regula la producción y lo generan: el hígado, riñón y músculos.
- La TPO es capturada por las plaquetas y los megas mediante los receptores CD110 (MPL)
- 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



**Fig. 10-10.** Esquema de la ultraestructura de una plaqueta.

Copyright © 2002 by W.B. Saunders Company. All rights reserved.

# GRANULOS PLAQUETARIOS

---

- GRANULOS DENSOS:

ADP, ATP, Ca, Mg, SEROTONINA

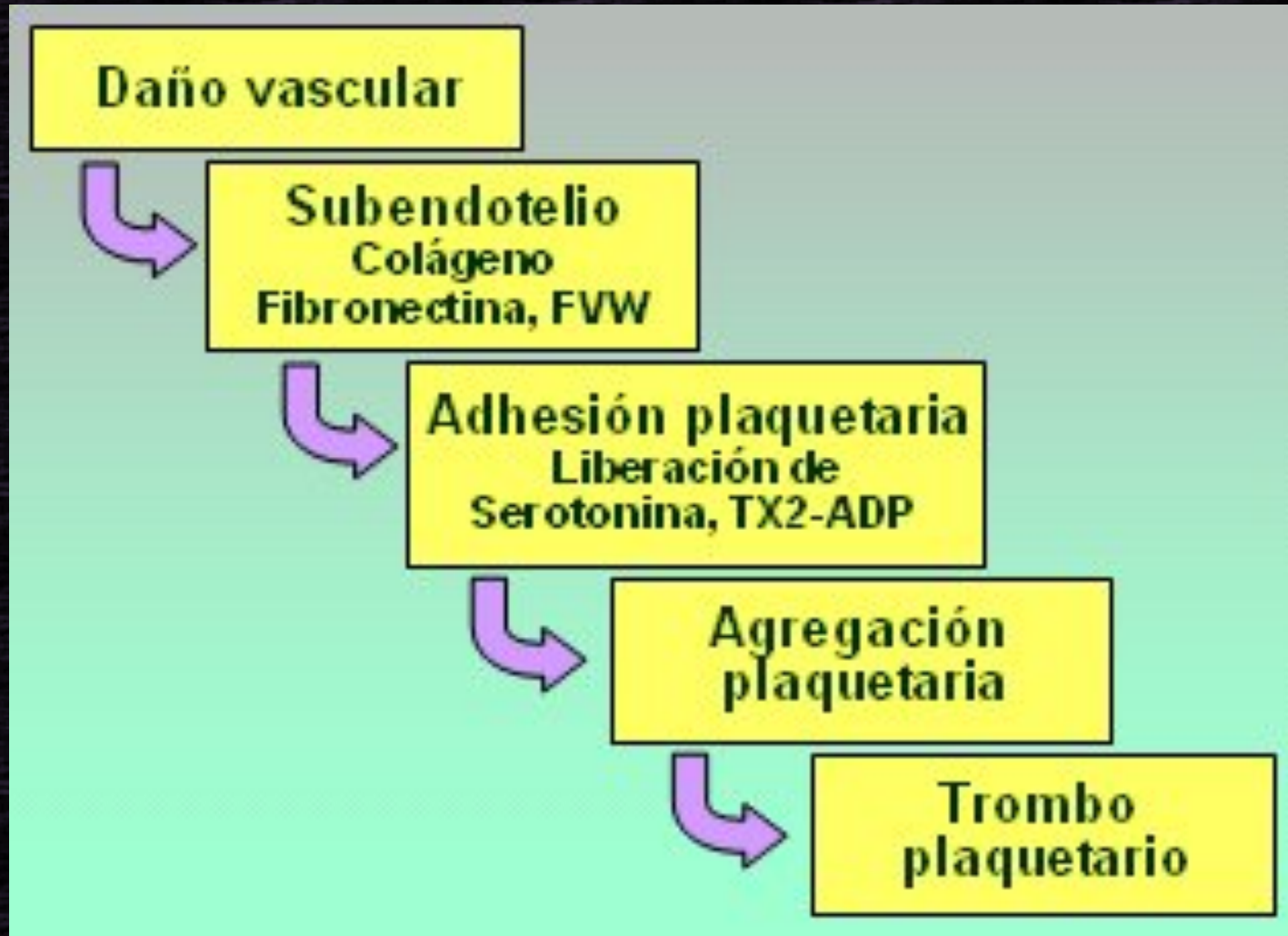
- GRANULOS  $\alpha$  :

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

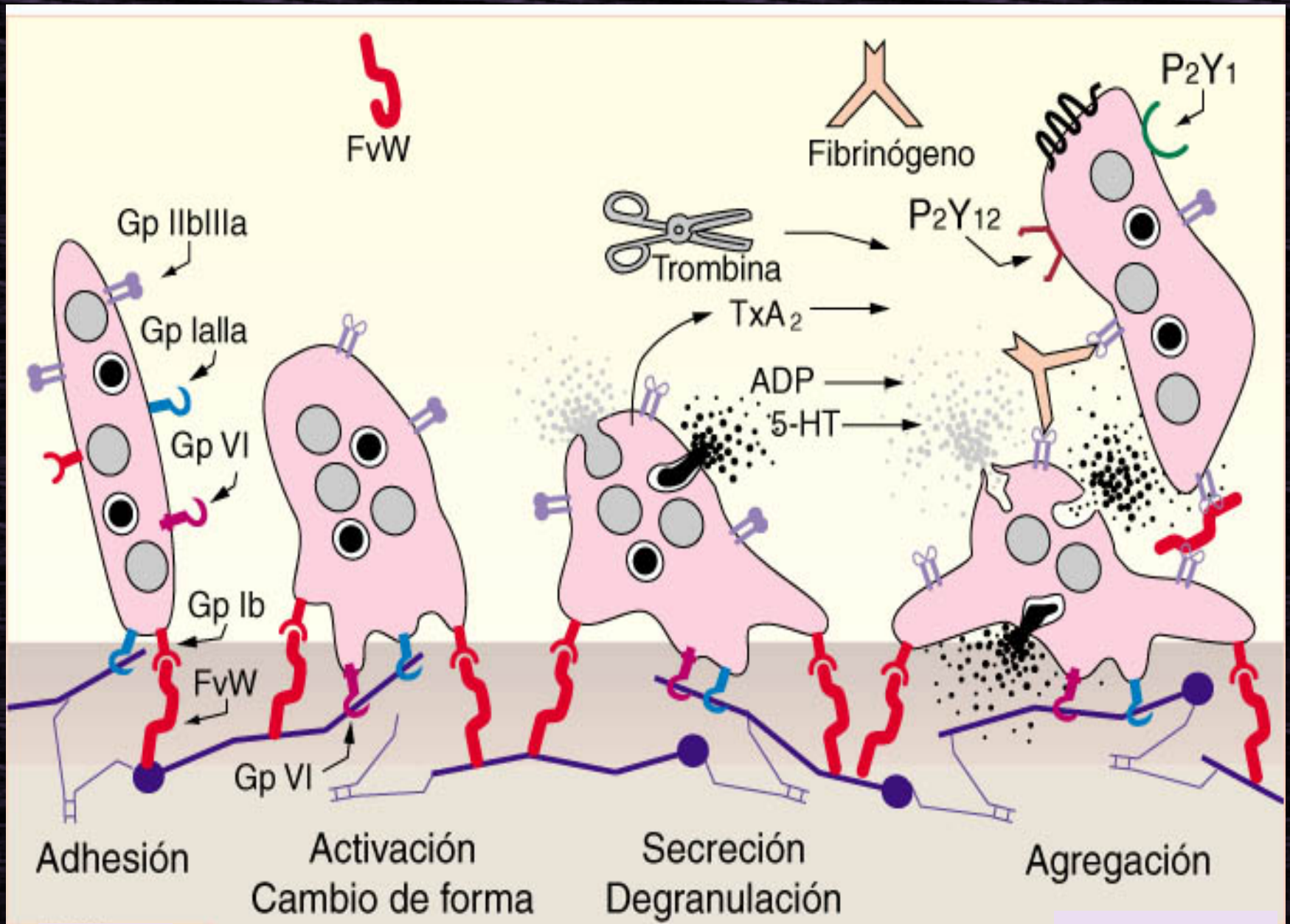
- LISOSOMAS:

HIDROLASAS

# COAGULACION: FASE PLAQUETARIA



# COAGULACION: FASE PLAQUETARIA





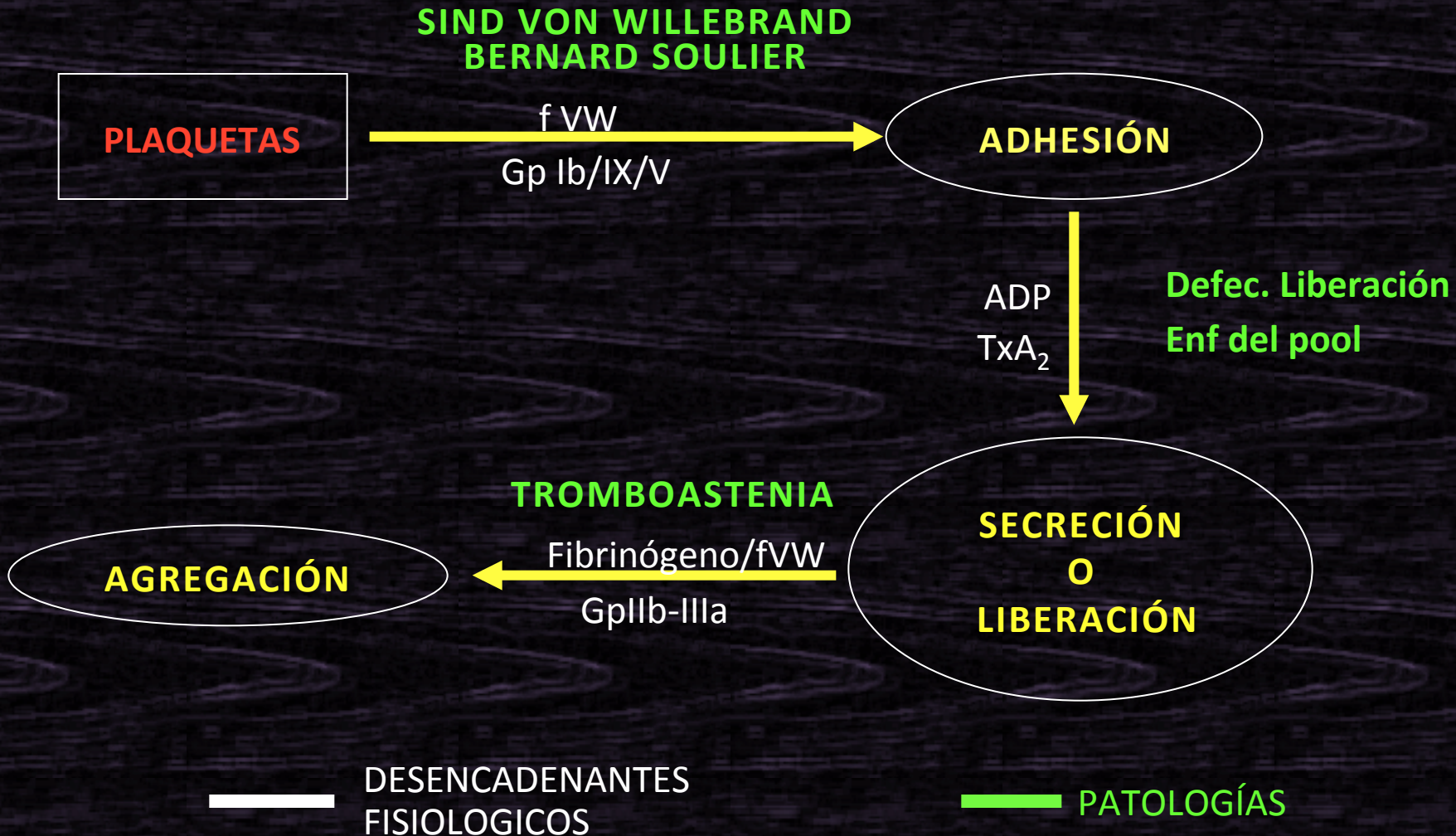
# LA MEMBRANA DE LAS PLAQUETAS -

---

## 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  $\phi$
  - 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)**

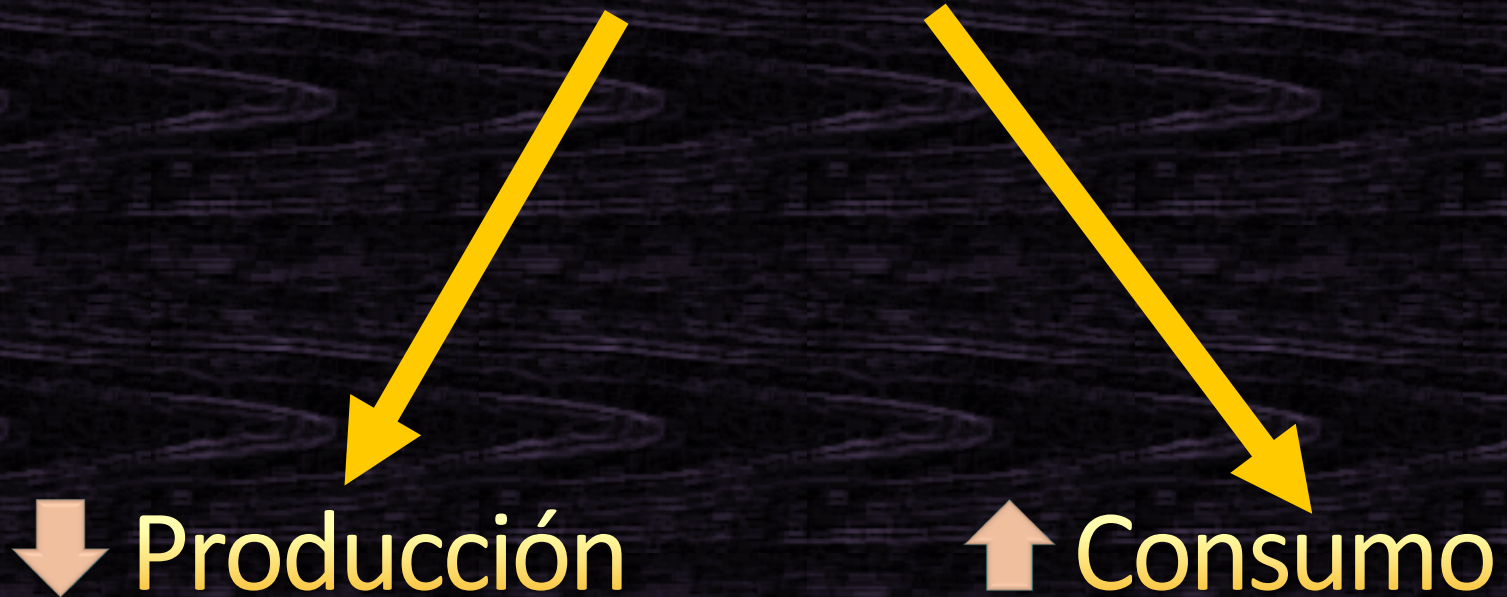
**SINDROMES**

**PURPURICOS**

**TROMBOCITOPENICOS**



# PURPURA TROMBOCITOPENICA



# PURPURA TROMBOCITOPENICA

## ↓ Producción

---

- INFECCIONES VIRALES : HCV, ParvB19, varicela, HIV, EBV
- Enfermedades Autoinmunes : LES , AR
- SINDROME DE 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  
Isoimmune: 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 100 000/mmc
- Destrucción periférica de plaquetas mediada por Ab dirigidos contra Ag plaquetarios (GPIIb/IIIa)
- Predominan las hemorragias muco-cutaneas
- La lesión cutánea característica es la petequia.
- La coagulación humoral es normal

# PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNOLOGICA

---

## FISIOPATOLOGIA

- La des-regulación inmune (autoinmunidad) induce la aparición de Abs (y complejos inmunes) dirigidos contra Ag plaquetarios (GPIIb/IIIa).
- Los Abs, asociados a linfocitos T (y el complemento?) incrementan la destrucción plaquetaria.
- Los mismos Abs inhiben la proliferación de los megacariocitos así como la producción de plaquetas
- Los niveles de TPO suelen ser normales o ligeramente elevados, a diferencia de lo que ocurre en AA.

- Post Transfusion
- Incompatibilidad Maternal/Fetal

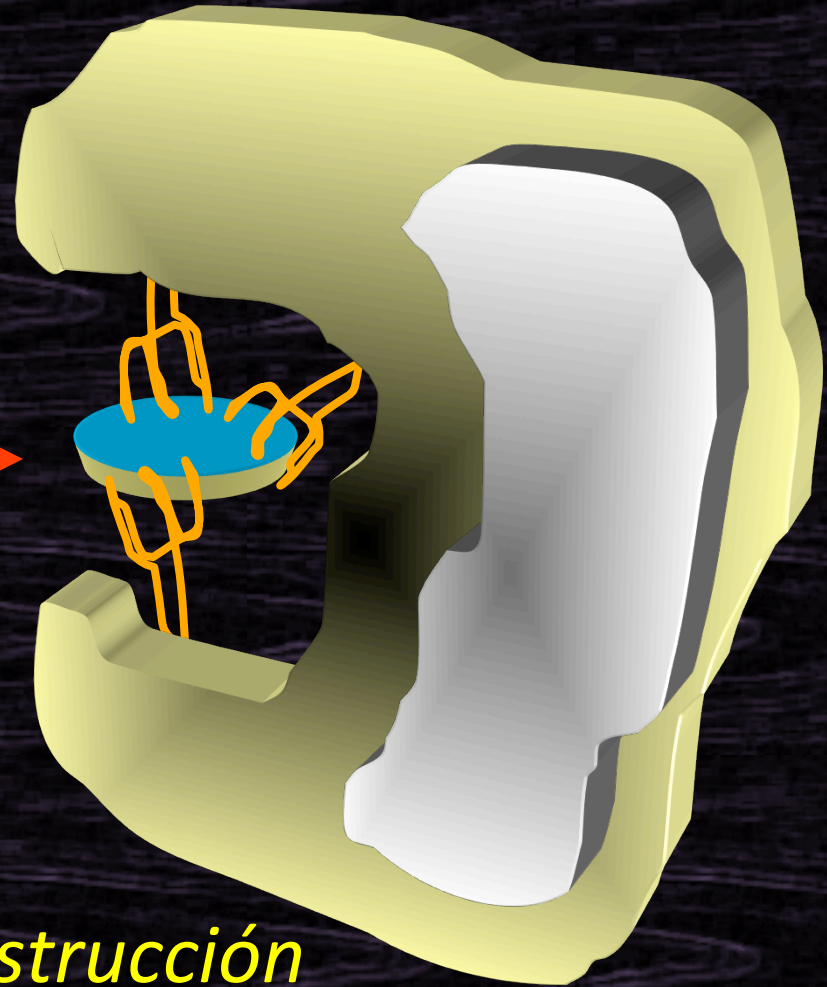
## Alo anticuerpos

Plaquetas



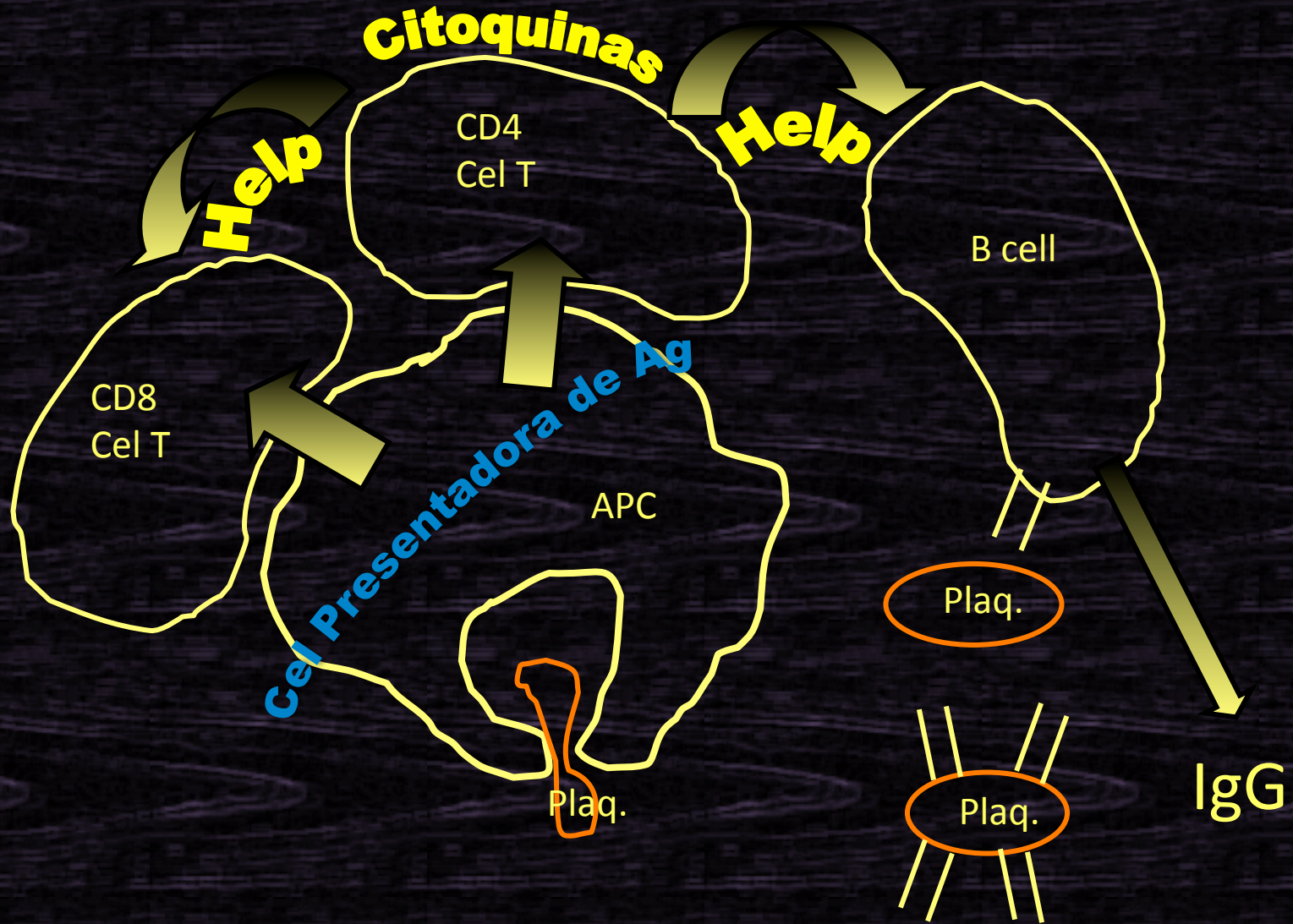
## Auto anticuerpos

-PTI

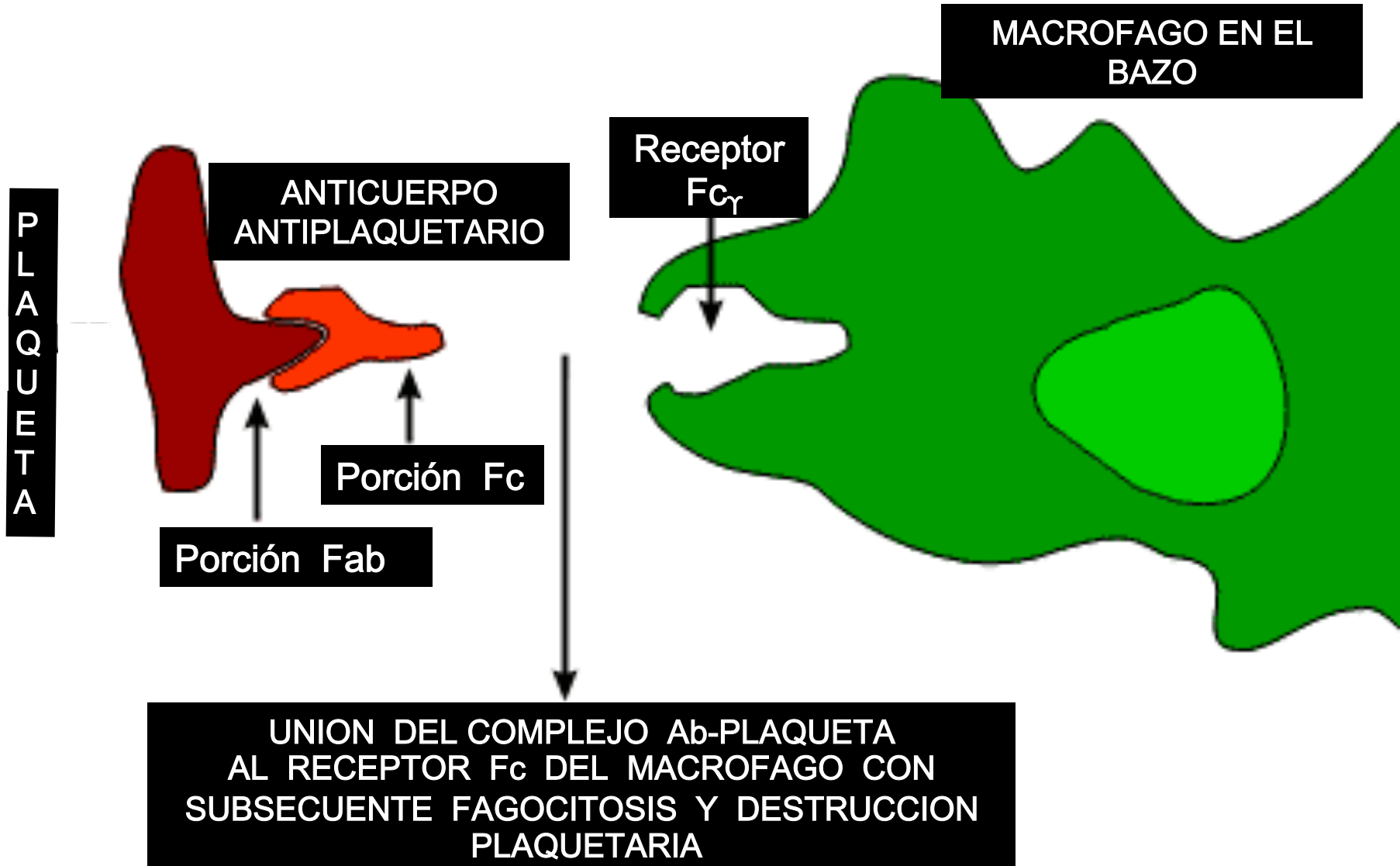


*Destrucción  
aumentada en el RES*

# Mecanismo Autoinmune:



# 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*)

## TERMINOLOGIA BASICA EN PTI

PTI  
primario

Enfermedad autoinmune caracterizada por trombocitopenia aislada (recuento  $< 100\ 000/\text{mmc}$ ) sin otros problemas o enfermedades que lo justifiquen.

*El Dx es de exclusión* y existe un aumento del riesgo a sangrar aunque no llegue clínicamente a presentarse

PTI  
secundario

Todas las otras formas de trombocitopenia de mecanismos autoinmunes exceptuando el PTI primario

## FASES EVOLUTIVAS 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  
Post esplenectomizados  
Sintomático y/o con plaquetas en  
≤ 30 000/mmc

# 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 / $\mu$ L	30 - 80 000 / $\mu$ 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 sanos.
- 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



# ALGORITMO PARA TRATAMIENTO EN PTI

**PTI SINTOMATICO Y/O PLAQUETAS  
< 30 000/mmc**

## **TRATAMIENTO INICIAL**

- PRD 1 a 2 mg/kg peso/d PO
- DEXAMETASONA 40 mg/d/4d PO o IV c/m hasta 4m
- Ig G Anti Rho(D) 50 a 75 mg/kg peso IV
- Ig G humana 1 gr/kg peso/d/2d IV

## **PACIENTE CONTINUA IGUAL**

- ESPLENECTOMIA (previa inmunización)
- Anti CD20 (Rituximab) 100 o 375 mg/m<sup>2</sup>/S/4S IV

**CUENTA DE PLAQUETAS ESTABLE  
≥ 50 000/ mmc  
OBSERVACION**

## **PACIENTE CONTINUA IGUAL: REFRACTARIO**

- Anti CD20 (Rituximab) 100 o 375 mg/m<sup>2</sup>/S/4S IV
- OTROS

**CUENTA DE PLAQUETAS ESTABLE  
≥ 50 000/ mmc  
OBSERVACION**

\* Esta es una opinión muy discutida

Tomado y modificado de : *Wintrobe's clinical hematology; 2009, chapter 51: p1299*

# ALGORITMO PARA TRATAMIENTO EN PTI

## PTI REFRACTARIO (*Rituximab y otros*)

---

Persistencia de los síntomas o plaquetas  $< 30\ 000/\text{mmc}$  después de la esplenectomía

1. Anti CD20 (Rituximab):  $100$  o  $375\ \text{mg}/\text{m}^2 / \text{S} / 4\text{S IV}$
2. Eltrombopag (Revolade):  $30$  a  $75\ \text{mg} / \text{d} / 6\text{S}$
3. Vincristina:  $1.4\ \text{mg}/\text{m}^2 / \text{S} / 6\text{S}$  infusión lenta IV
4. Ciclofosfamida o Azathioprina:  $100$  a  $200\ \text{mg}/\text{d PO}$
5. PRD de  $5$  a  $10\ \text{mg}/\text{d PO}$  intermitente
6. Danazol (Ladogal):  $10$  a  $15\ \text{mg}/\text{kg peso}/\text{d PO}$

## CRITERIOS DE RESPUESTA EN PTI

<b>Remisión Completa (RC)</b>	Plaquetas > 100 000/mmc y ausencia de hemorragias
<b>Respuesta (R)</b>	Plaquetas $\geq$ 30 000/mmc, incremento en más de 2 veces la cifra basal y ausencia de sangrado
<b>No Respuesta (NR)</b>	Plaquetas < 30 000/mmc o incremento inferior a 2 veces la cifra basal o persistencia de síntomas
<b>Pérdida de la Respuesta</b>	Plaquetas < 30 000/mmc o hemorragia (si previamente hubo RC) ó ; Plaquetas < 30 000/mmc o menos de 2 veces el valor basal o hemorragias (si previamente hubo R)
<b>Dependencia De Corticoides</b>	Necesidad de dosis repetidas o sostenidas de corticoides para mantener plaquetas > 30 000/mmc y/o evitar hemorragias
<b>PTI Refractario</b>	No logran respuesta (o pierden la respuesta) <b>luego de esplenectomía</b> , con necesidad de Rp continuo para disminuir el riesgo de hemorragias.

# ALGORITMO PARA TRATAMIENTO EN PTI

## PTI TRATAMIENTO DE EMERGENCIA

---

- DEXAMETASONA 40 mg/d / 4d IV
- Ig G humana 2 gr/ kg peso / d IV
- TRANSFUSION DE PLAQUETAS
- USO DE AFERESIS (Eliminación de Abs)
- FACTOR VIIa RECOMBINANTE
- ESPLENECTOMIA DE EMERGENCIA

# ESTIMULANTES DE LA PRODUCCION DE PLAQUETAS

---

## ERITROPOYETINA RECOMBINANTE

Se usó a fines del S XX, se retiró por que indujo la aparición de Abs contra la EPO nativa, complicando el cuadro. (Li J. Blood 2001)

## AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ERITROPOYETINA (EPO)

- Se insertan en el receptor de la EPO (CD 110 o MPL)
- Activan las vía intracelulares del JAK-STAT y MAP

### ***ROMIPLOSTIN (Nplate)***

Proteína de fusión, unido al fragmento Fc de un anticuerpo  
Es de uso S/C a dosis semanal: 3 – 10 µgr/kg peso

### ***ELTROMBOPAG (PROMACTA)***

Pequeña molécula no peptídica  
Es de uso oral a dosis de 25 a 75 mg/d

# ELTROMBOPAG

---

Su uso en AAS, refractarias al tratamiento con inmunosupresores, ha mostrado respuestas multilineales sostenidas (BLOOD marzo 2014)

Ha mejorado la trombocitopenia que se ve en pacientes con cirrosis por Hepatitis C en tratamiento con anttvirales (NEJM 2007).

En células de MO de pacientes con LMA y SMD ha estimulada el crecimiento de megacariocitos y plaquetas a partir de clonas normales sin estimular las leucémicas (BLOOD octubre 2009)







# MECANISMO DE TROMBOPOYESIS

