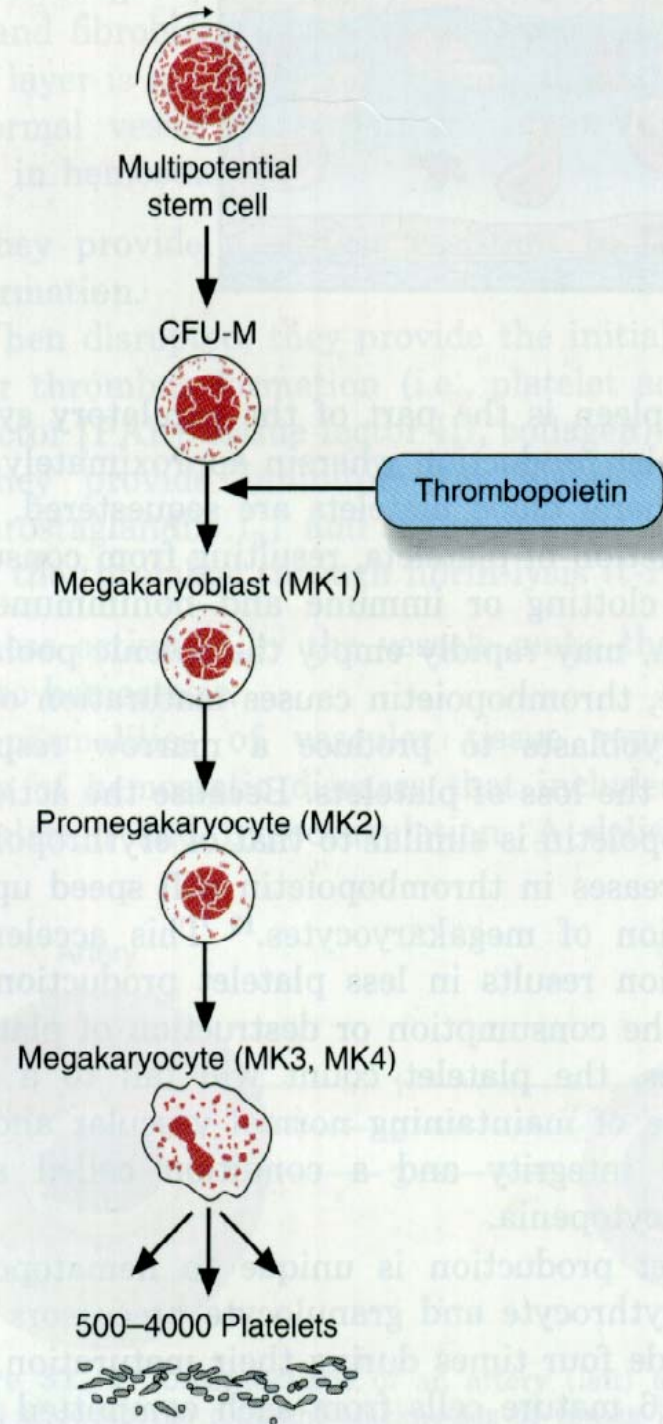


ANOMALIAS PLAQUETARIAS

Dr. Wilson Ruiz Gil
Hematólogo HNCH
Profesor de la UPCH

MECANISMO DE TROMBOPOYESIS



PLAQUETAS o TROMBOCITOS

FISIOLOGIA : TROMBOPOYESIS (I)

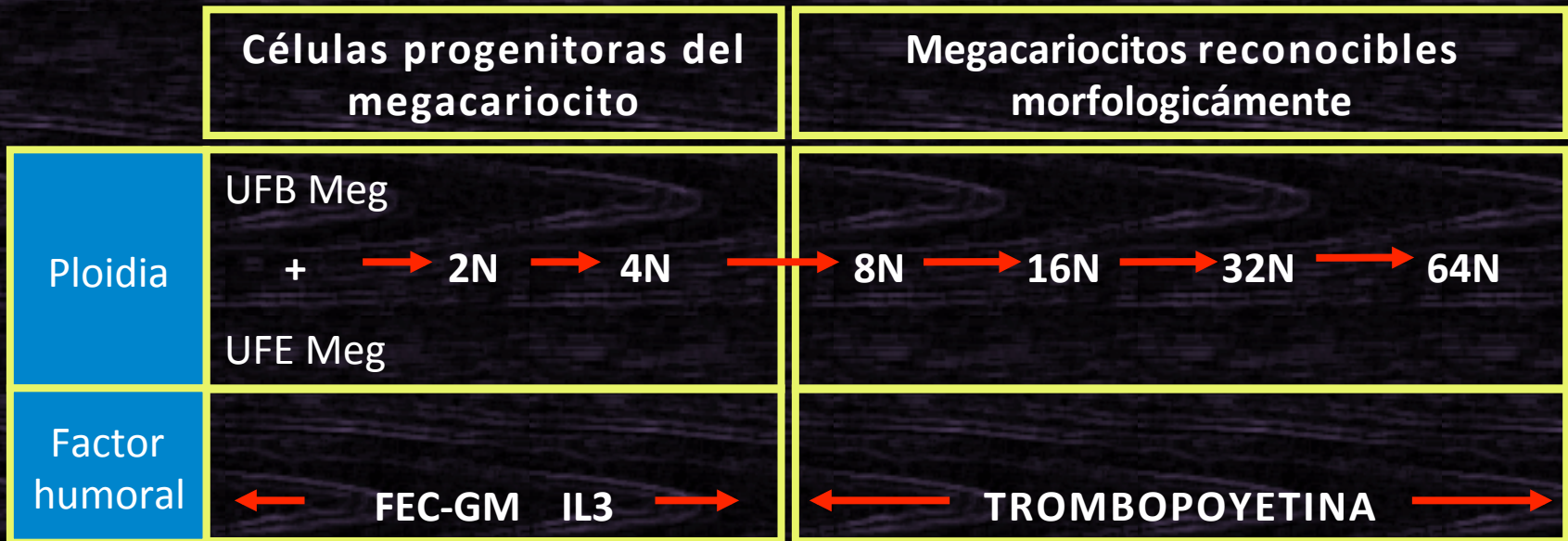
- Los megacariocitos (Megas) son células gigantes, poliploides (hasta 64N) y lo logran mediante *Endomitosis*
- Generan plaquetas fraccionando su citoplasma
- Se producen 1×10^{11} plaquetas/d pero pueden llegar a 8×10^{11} plaquetas/d
- La vida media plaquetaria es de 7 a 9 d

Generación de plaquetas

Megacarioblasto



ENDOMITOSIS



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

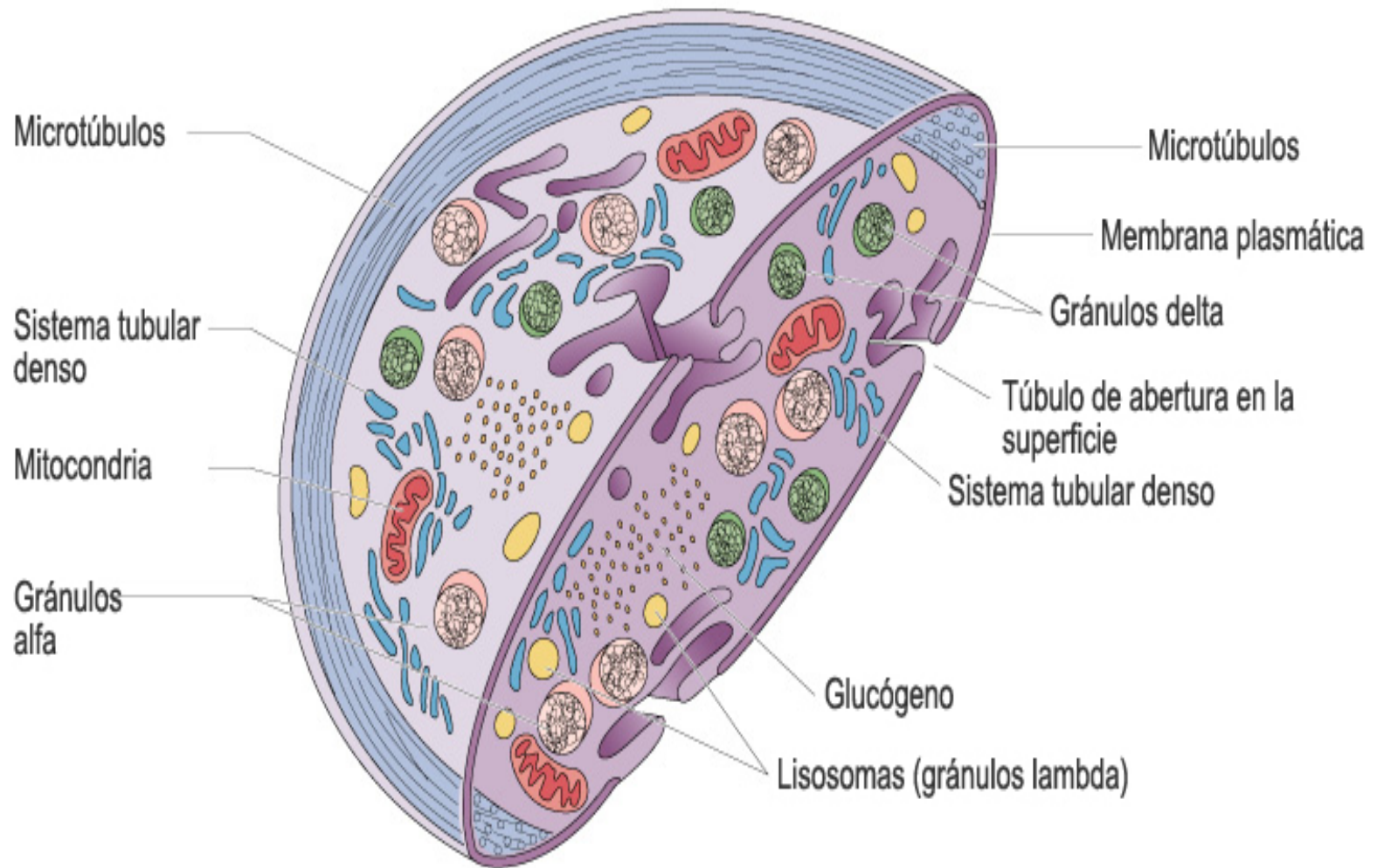
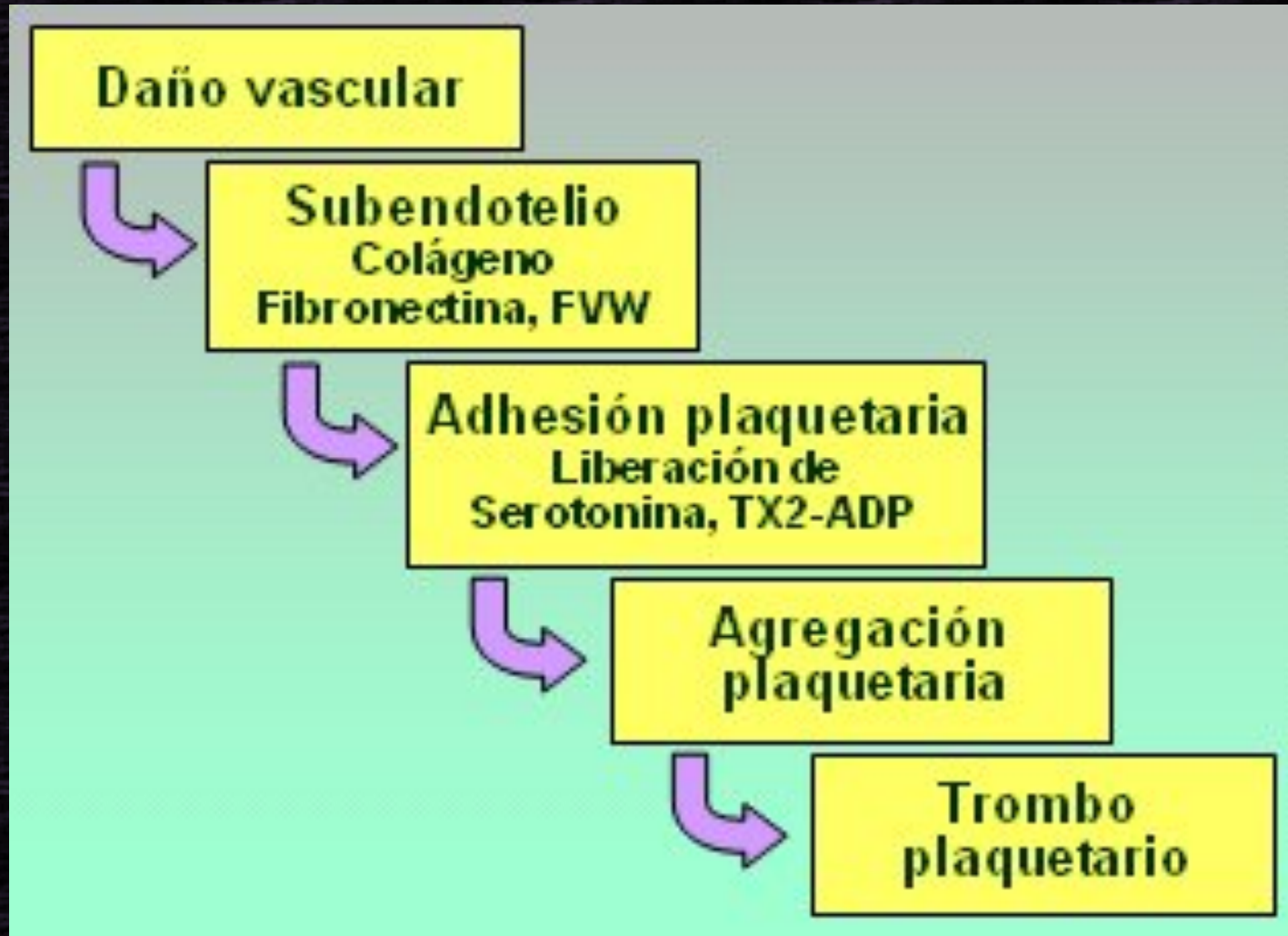


Fig. 10-10. Esquema de la ultraestructura de una plaqueta.

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

COAGULACION: FASE PLAQUETARIA



GRANULOS PLAQUETARIOS

- GRANULOS DENSOS:

ADP, ATP, Ca, Mg, SEROTONINA

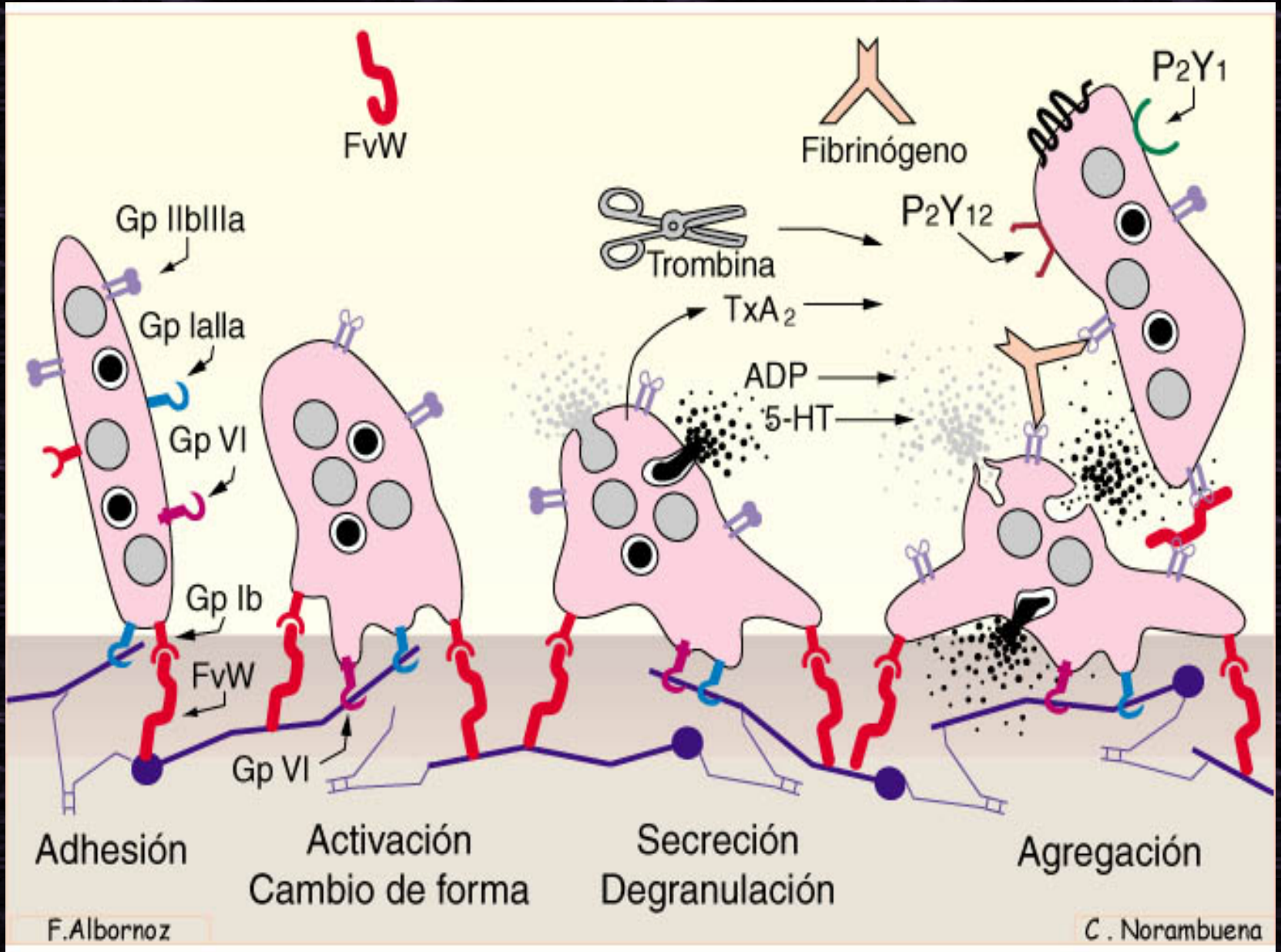
- GRANULOS α :

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

- LISOSOMAS:

HIDROLASAS

COAGULACION: FASE PLAQUETARIA

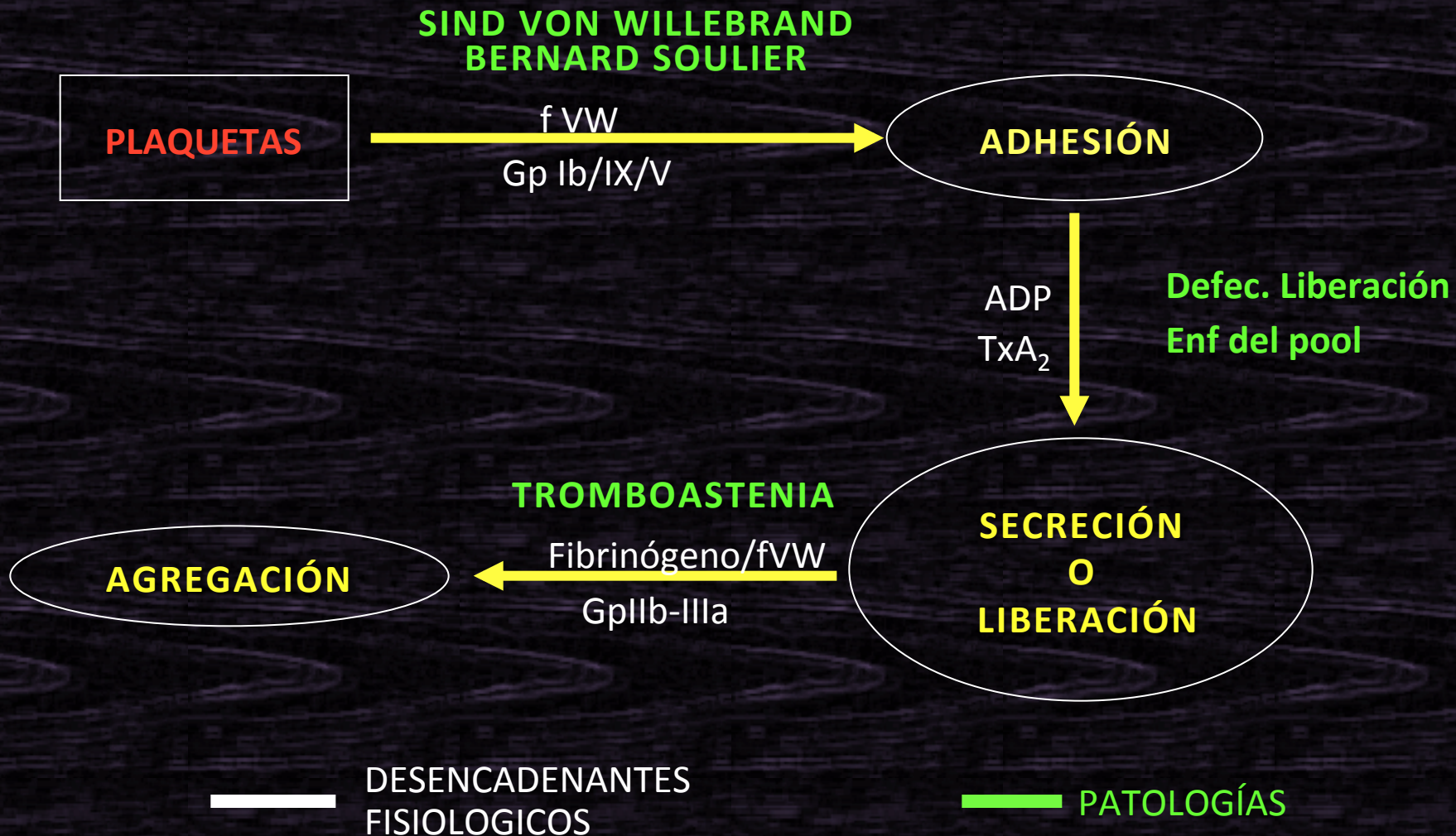


LA MEMBRANA DE LAS PLAQUETAS -

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 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

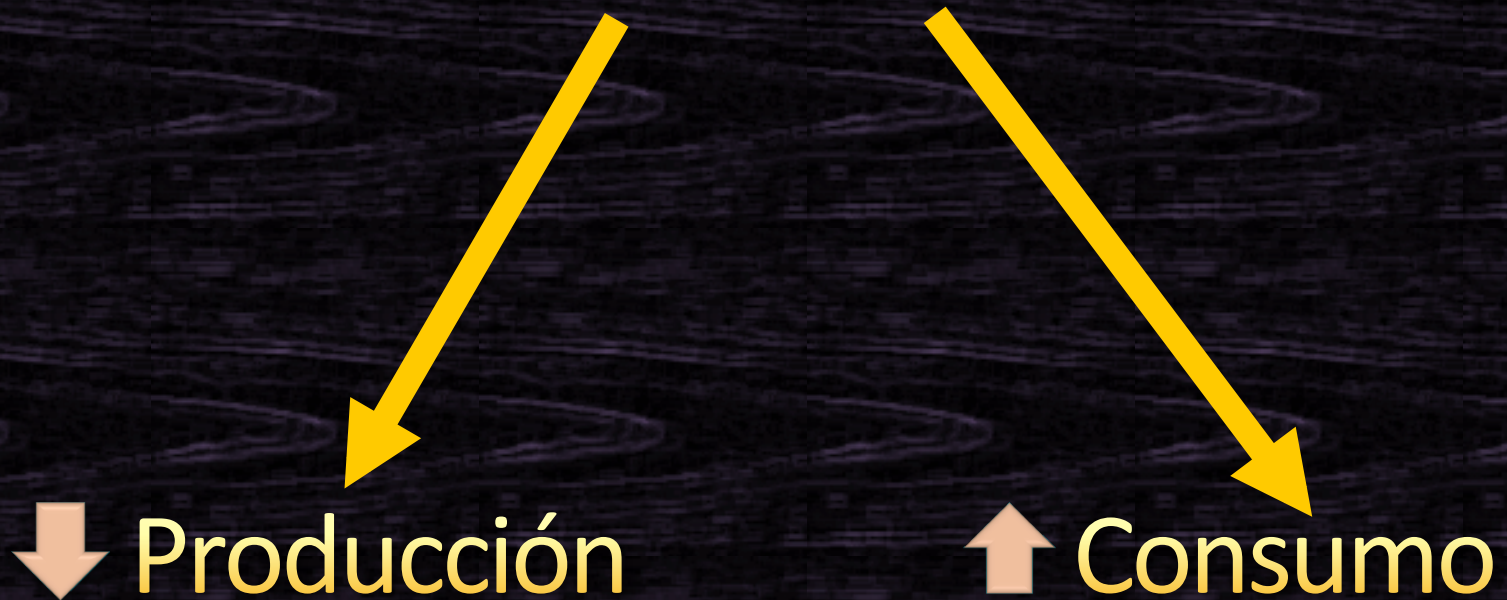
- ALTERACION FUNCIONAL
(TROMBOCITOPATIAS)
 - CONGENITAS (DPH)
 - ADQUIRIDAS
 - SINDROME DE VON WILLEBRAND (VW)
Alteración de la coagulación humoral
que semeja una falla plaquetaria
- DISMINUCION DE PLAQUETAS
(TROMBOCITOPENIAS)

SINDROMES

PURPURICOS

TROMBOCITOPENICOS

PURPURA TROMBOCITOPENICA



PURPURA TROMBOCITOPENICA

↓ Producción

- INFECCIONES VIRALES : HCV, ParvB19, varicela, HIV, EBV
- Enfermedades Autoinmunes : LES , AR
- SÍNDROME 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
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 100 000/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.

- Post Transfusion
- Incompatibilidad Maternal/Fetal

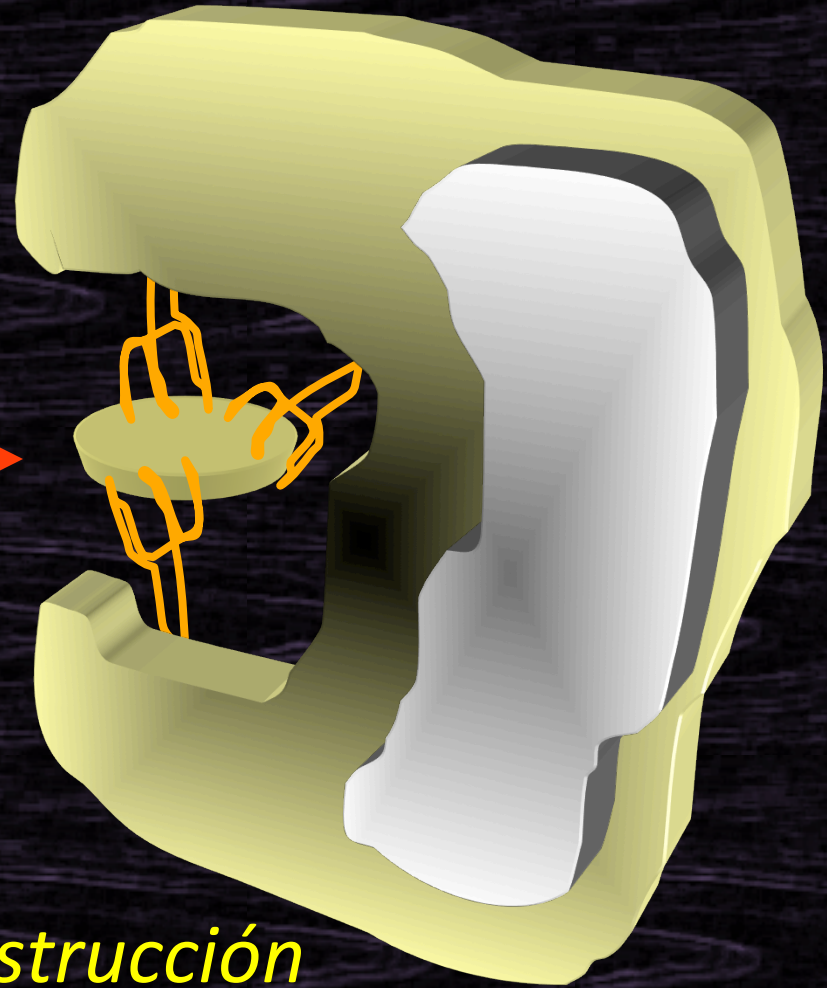
Alo anticuerpos

Plaquetas



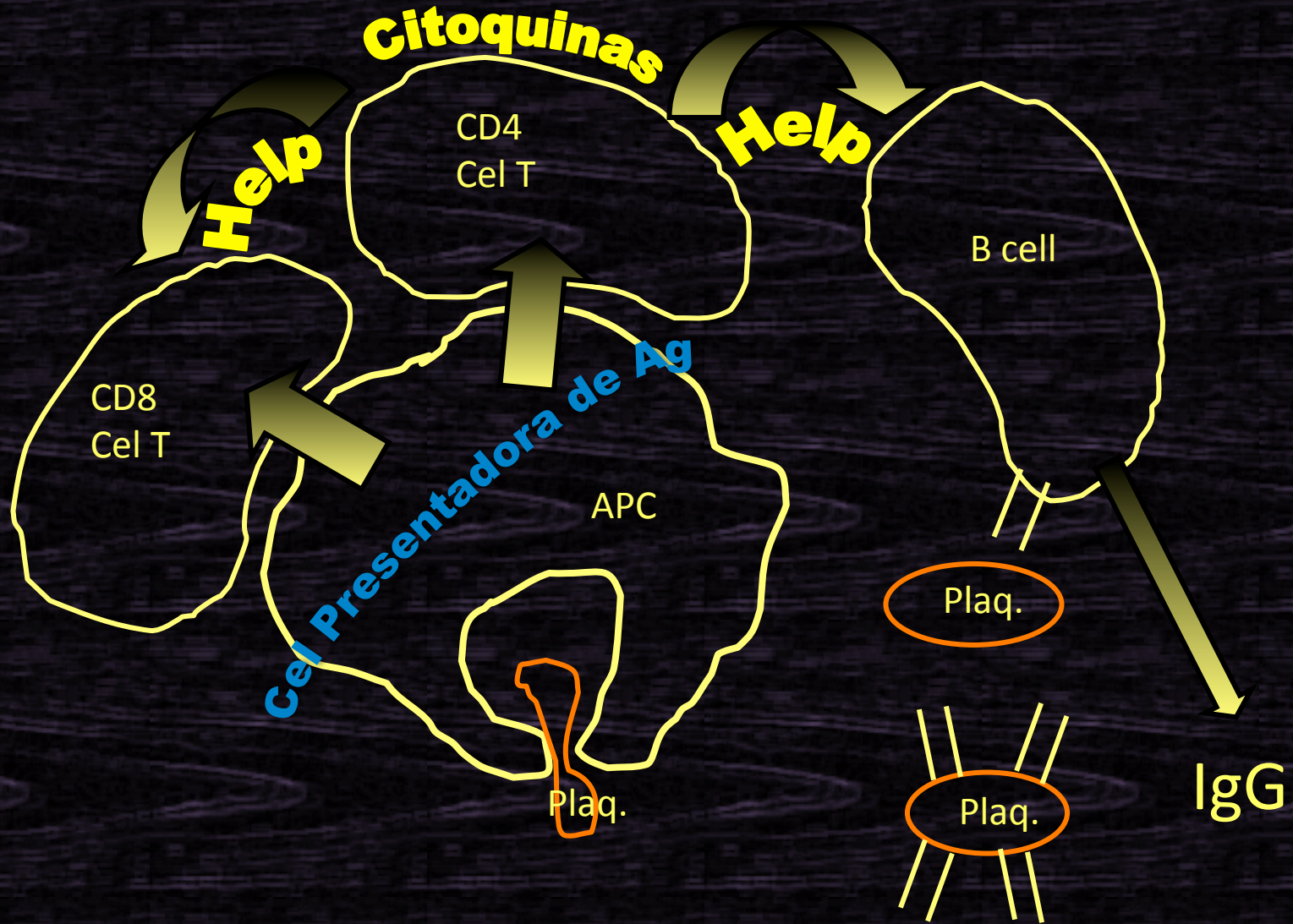
Auto anticuerpos

-PTI

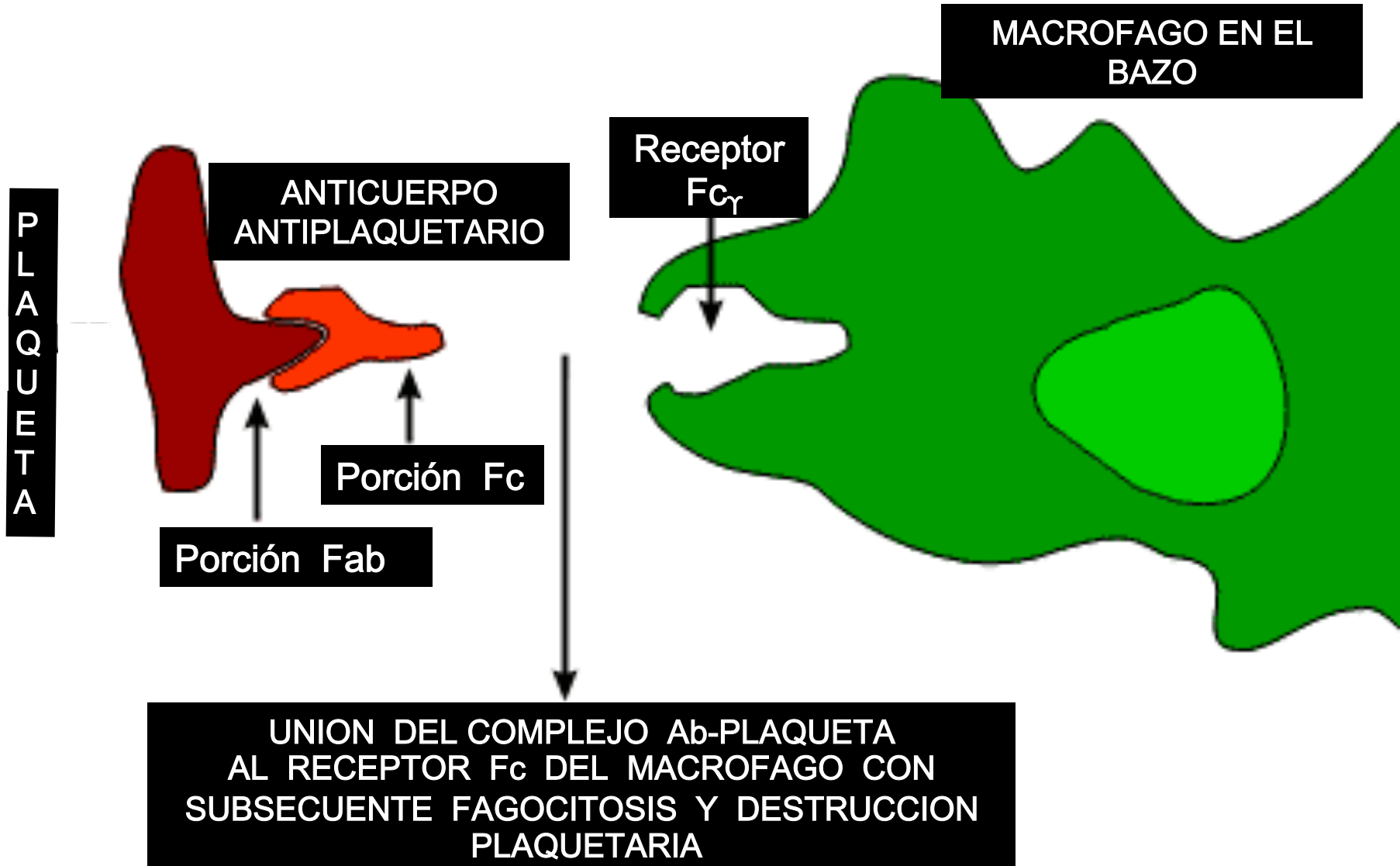


*Destrucción
aumentada en el RES*

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 / 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 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/m²/S/4S IV

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

PACIENTE CONTINUA IGUAL: REFRACTARIO

- Anti CD20 (Rituximab) 100 o 375 mg/m²/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 mg/ m² / S / 4S IV
2. Eltrombopag (Revolade): 30 a 75 mg / d / 6S
3. Vincristina: 1.4 mg/ m² / S / 6S infusión lenta IV
4. Ciclofosfamida o Azathioprina: 100 a 200 mg/d PO
5. PRD de 5 a 10 mg/d PO intermitente
6. Danazol (Ladogal): 10 a 15 mg/kg peso/d PO

CRITERIOS DE RESPUESTA EN PTI

Remisión Completa (RC)	Plaquetas > 100 000/mmc y ausencia de hemorragias
Respuesta (R)	Plaquetas \geq 30 000/mmc, incremento en más de 2 veces la cifra basal y ausencia de sangrado
No Respuesta (NR)	Plaquetas < 30 000/mmc o incremento inferior a 2 veces la cifra basal o persistencia de síntomas
Pérdida de la Respuesta	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)
Dependencia De Corticoides	Necesidad de dosis repetidas o sostenidas de corticoides para mantener plaquetas > 30 000/mmc y/o evitar hemorragias
PTI Refractario	No logran respuesta (o pierden la respuesta) luego de esplenectomía , 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