

## AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA Y SU ALTERACIÓN CONGÉNITA

Seminario de Actualización: Hematología – 16 de mayo del 2020

Ponente: *Dr. Alejandro López-Oviedo*

Redactó: *Aguilera-Duarte Luis José*

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos anucleados de 1-2  $\mu\text{m}$ , poseen una carga negativa y que tienen una vida media de 7 a 10 días. Sus niveles normales en sangre son de 150,000/ml a 450,000/ml y su producción es de aproximadamente 1 millón por día.

La producción de plaquetas, o trombopoyesis, es un proceso complejo que involucra células madre hematopoyéticas, sus precursores diferenciados, el microambiente de la médula ósea y múltiples citoquinas hematopoyéticas y factores de crecimiento hematopoyéticos. Los mecanismos implicados en la fase final de dicho proceso siguen sin ser bien establecidos, aunque se ha postulado que sucede cuando el megacariocito maduro, caracterizado por su extenso citoplasma y núcleo poliploide de gran tamaño, comienza a emitir proyecciones citoplasmáticas hacia el interior de los capilares medulares, posteriormente se da un proceso de constricción a lo largo de dichas proyecciones que resulta en la ruptura de las mismas y la liberación de plaquetas directamente al torrente sanguíneo.

En cuanto a su estructura, las plaquetas cuentan con:

- Membrana externa, que consiste en una bicapa lipoproteica que contiene glicoproteínas, como la glicoproteína IIb (GPIIb), con función receptora, y también proteínas adhesivas para su interacción con otras moléculas.
- Citoplasma, que contiene organelos como mitocondrias, peroxisomas, gránulos y microtúbulos.
- Citoesqueleto, que contiene filamentos de actina entrecruzados y que se encarga de regular las propiedades morfológicas de la membrana y la distribución de las glicoproteínas de membrana.

Fisiológicamente las plaquetas reaccionan a un gran número de sustancias y presentan diferentes respuestas que se encuentran íntimamente asociadas, que son:

- Adhesión, es considerada la primera respuesta hemostática y consiste en la adhesión de las plaquetas a la matriz subendotelial mediante la glicoproteína Ib (GPIb), resultado de la presencia de ruptura endotelial que expone colágeno y factor de von Willebrand (FvW) a la sangre.
- Activación, resultado de la reorganización del citoesqueleto y que consiste en el cambio morfológico de la plaqueta de discoide a esferoide y posteriormente emitiendo pseudópodos, donde participan el tromboxano A2 (TxA2), el factor V y III, y el fibrinógeno.
- Agregación, proceso que consiste en la formación de puentes entre plaquetas, que resulta en la unión de las plaquetas activadas unas a las otras.

### Síndrome de Bernard-Soulier

Este ocupa el séptimo lugar dentro de los trastornos de la coagulación más comunes y es de carácter autosómico recesivo, sin embargo, tiene una variante probablemente autosómica dominante. Su incidencia puede llegar a ser de 1 por cada millón de habitantes ya que es infradiagnosticado por ausencia de datos clínicos típicos o resultados de laboratorio inconcluyentes.

Su fisiopatología incluye defectos cualitativos o cuantitativos del complejo de glicoproteína Ib-IX-V, el cual es el principal receptor del FvW, y representa un factor importante en la adhesión plaquetaria y la hemostasia primaria. Dicho complejo consiste en cuatro péptidos provenientes de diferentes



**Mutaciones del gen GP1BA**

c.1A>C	c.434T>C	c.1077del
c.23_31del	c.438C>G	c.1077G>A
c.103A>T	c.515C>T	c.1094_1101del
c.104del	c.555_590del	c.1257dup
c.106A>G	c.583_585del	c.1436dup
c.154dup	c.586C>T	c.1454dup
c.165_168del	c.667T>G	c.1457C>A
c.236dup	c.673T>A	c.1465del
c.241T>C	c.785T>G	c.1480del
c.266dup	c.882C>G	c.1592del
c.275del	c.932_933del	c.1600T>C
c.278dup	c.941dup	c.1601_1602del
c.339_340insGA	c.1012dup	c.1601_1602delinsTGG
c.376A>G	c.1039G>T	c.1620G>A
c.416T>C	c.1064dup	c.1759C>T

**Mutaciones del gen GP1BB**

g.-160C>G	c.238G>C	c.397G>C
c.47T>C	c.244C>T	c.410T>C
c.53_65del	c.265A>G	c.418_419dup
c.89G>A	c.266A>C	c.423C>A
c.96C>A	c.269C>G	c.439T>A
c.124_145del	c.281A>G	c.443G>A
c.127G>T	c.289C>T	c.448del
c.137G>A	c.290T>G	c.462G>C
c.138G>A	c.296C>G	c.466dup
c.143C>A	c.315del	c.470T>C
c.161C>T	c.338A>G	c.[470T>A;472_473del]
c.227A>G	c.361C>T	c.491dup
c.233T>G	c.392A>C	22q11.2 deletion

**Mutaciones del gen GP9**

c.-90G>T	c.182A>G	c.328C>T
c.-4_7del	c.188T>C	c.338G>A
c.20T>C	c.212T>C	c.404G>A
c.70T>C	c.212T>G	c.429G>A
c.72T>G	c.266G>A	c.437_474dup
c.110A>G	c.283T>G	c.442dup
c.119del	c.284A>G	c.450G>A
c.139C>T	c.285T>G	c.506T>C
c.149C>T	c.289C>T	
c.167T>C	c.305_313del	

Figura 1. Lista de mutaciones de los genes de los péptidos que conforman el complejo GPIb-IX-V. (Autor: Savoia Anna et al)

genes, los cuales pueden sufrir un gran número de mutaciones que resultan en este síndrome (Figura 1).

Clínicamente se caracteriza por macrotrombocitopenia con recuentos de plaquetas de 20 a 140 x10<sup>9</sup>. Otras manifestaciones frecuentes son: hemorragias gingivales, púrpuras y hematomas, hematuria, hemorragias gastrointestinales, hemorragias difíciles de controlar durante y después de procedimientos quirúrgicos, anemia ferropénica y menorragia.

El diagnóstico se basa en la realización de PCR y agregometría plaquetaria, complementando a la historia clínica, antecedentes heredofamiliares mediante investigación genealógica y exploración física. La agregometría plaquetaria consiste en la extracción de plasma rico en plaquetas que mediante una luz especial para el procedimiento, centrifugación y la adición de agonistas plaquetarios, permite evaluar la respuesta de agregación plaquetaria. El síndrome de Bernard-Soulier se caracteriza por presentar una respuesta de agregación plaquetaria normal con ADP, ácido araquidónico, colágeno y epinefrina, mientras que es nula con ristocetina, con la cual se observa bajo conteo de plaquetas, aglutinación alterada y plaquetas grandes (Figura 2).

El tratamiento se basa en profilaxis previa a procedimientos de alto riesgo y en respuesta a eventos hemorrágicos no quirúrgicos, seguimiento y educación del paciente. La educación debe enfocarse en mantener buena higiene dental, evitar deportes y trabajos de alto riesgo y el uso de presión externa en caso de epistaxis. Todos los que padezcan este síndrome deben estar registrados en una entidad de salud especializada que pueda prestar atención en cualquier momento.

En caso de hemorragias leves, hacer uso de medidas hemostáticas conservadoras y locales como empaque con gasas y en casos de sangrado más abundante considerar cauterización, suturas o aplicación de trombina tópica. Con respecto al sangrado de mucosas es efectiva la administración de antifibrinolíticos como el ácido tranexámico.

Referente al sangrado severo y profilaxis quirúrgica se hace uso de agentes hemostáticos sistémicos, antifibrinolíticos coadyuvantes como el acetato de desmopresina, plaquetas y factor VII humano recombinante activado para los casos más graves. La transfusión de plaquetas debe reservarse para casos



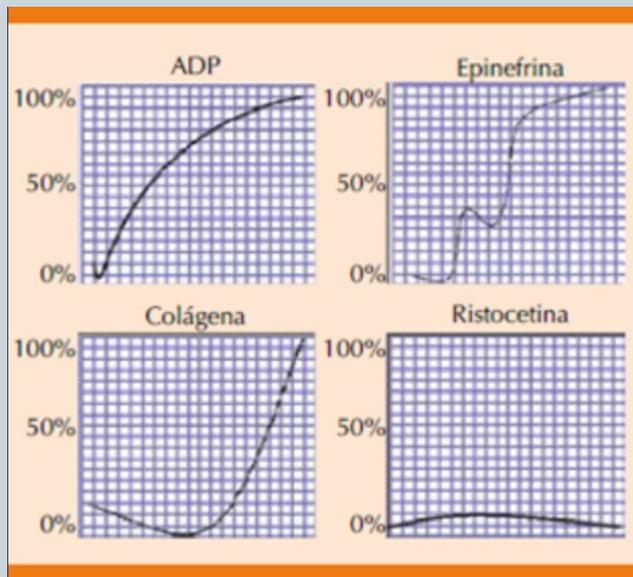


Figura 2. Agregometría de un paciente con síndrome de Bernard-Soulier. (Autor: Gómez-Gómez, Rodríguez-Weber, Díaz-Greene)

de hemorragias graves y cobertura de intervenciones quirúrgicas, esto por el gran riesgo de aloinmunización por parte de los pacientes que presentan este síndrome.

### Trombastenia de Glanzmann

Es un trastorno hemorrágico hereditario de carácter autosómico recesivo, caracterizado por una reducción grave o incluso ausencia de la agregación plaquetaria a pesar del estímulo con agonistas plaquetarios. Se debe a alteraciones cualitativas o cuantitativas de la integrina  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3.

El receptor de integrina  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3 plaquetario es indispensable para la unión plaqueta-fibrinógeno, y por ende resulta imprescindible para la agregación plaquetaria inducida por agonistas fisiológicos como el ADP, epinefrina, colágeno y TxA2. Como consecuencia de esta anomalía en dicho complejo, existe una falla en la formación del tapón plaquetario en sitios de lesión vascular con consecuente hemorragia excesiva.

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la edad. Entre las más frecuentes están: hemorragias mucocutáneas, hemorragia gingival, púrpura y hematomas, hematuria, hemorragia gastrointestinal,

anemia ferropénica, menorragia y sangrado quirúrgico excesivo. En lo que concierne a lactantes e infantes, los primeros signos que se observan son petequias en la cara y hemorragia subconjuntival asociada al llanto. En cambio, los niños de 2 a 11 años tienden a presentar hematomas en las yemas de los dedos, hemorragia en sitios de vacunación y episodios graves y/o recurrentes de epistaxis y/o sangrado gingival.

Ante la sospecha clínica de este síndrome se deben realizar estudios de laboratorio y agregometría plaquetaria para confirmar el diagnóstico. Entre los hallazgos más importantes se encuentran el conteo y morfología normal de plaquetas y la prolongación del tiempo de sangrado. En los resultados de la agregometría plaquetaria se observa una respuesta nula a estímulos fisiológicos como la epinefrina, ADP y colágeno, con respuesta normal a ristocetina (Figura 3).

El tratamiento se basa principalmente en la educación del paciente, manteniendo un cuidado dental regular para evitar sangrado gingival; profilaxis previa a procedimientos quirúrgicos o invasivos y evitar el uso de aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y cualquier otro medicamento que afecte la función plaquetaria.

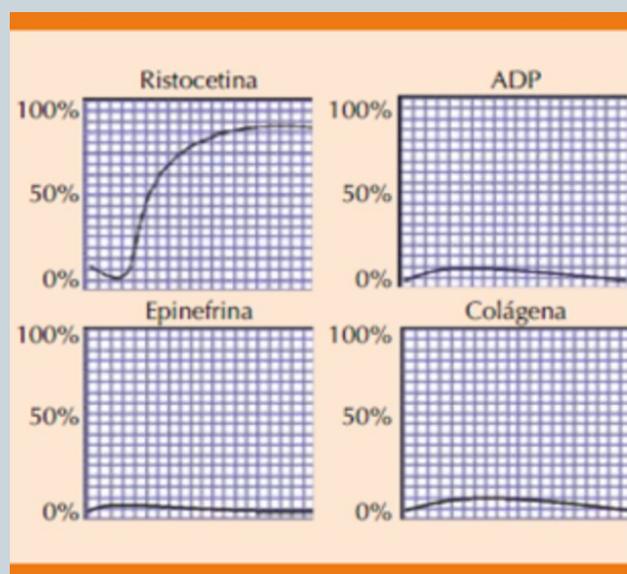


Figura 3. Agregometría plaquetaria de un paciente con trombastenia de Glanzmann. (Autor: Gómez-Gómez, Rodríguez-Weber, Díaz-Greene)

Durante episodios de hemorragia aguda la base del tratamiento es la transfusión plaquetaria, preferentemente con plaquetas específicas del tipo HLA del paciente para evitar la aloinmunización. En casos de refractariedad al tratamiento con transfusión considerar la administración de factor VII humano recombinante activado.

La única medida curativa para pacientes con episodios recurrentes de hemorragia o refractariedad a transfusiones plaquetarias es el trasplante de células hematopoyéticas alogénicas.

Dentro de los trastornos congénitos plaquetarios destacan el síndrome de Bernard-Soulier y la trombostenia de Glanzmann, que se caracterizan por ser trastornos hemorrágicos que afectan principalmente las mucosas y el tracto gastrointestinal. Su diagnóstico se basa en la clínica apoyada en estudios de laboratorio y agregometría plaquetaria. El tratamiento principal es la educación del paciente, la observación y seguimiento de este, la profilaxis en caso de procedimientos quirúrgicos, y agentes antifibrinolíticos en los casos más severos.

