

Características citomorfológicas de las alteraciones plaquetarias cuantitativas y su relación con otras alteraciones celulares

Cytomorphological characteristics of quantitative platelet alterations and its
association with other cell alterations

Yaquima Hernández Rego¹ <https://orcid.org/0000-0003-0588-2631>

Gilberto Soler Noda^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1156-2143>

Ana Simón Pita¹ <https://orcid.org/0000-0003-1818-4007>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las alteraciones cuantitativas de plaquetas son producidas por el incremento o disminución de los conteos globales de plaquetas. El incremento o trombocitosis se produce por redistribución o aumento de la producción medular; la disminución puede ser el resultado de una reducción de la producción, redistribución o acortamiento de la supervivencia de las plaquetas en circulación.

Objetivo: Describir los hallazgos citomorfológicos más importantes en las alteraciones cuantitativas de plaquetas.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura, en inglés y español, en la base de datos PubMed y el motor de búsqueda Google Académico de artículos publicados en los últimos 10 años. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información: Las alteraciones cuantitativas de plaquetas se caracterizan por variaciones en el número y morfología de estas células. Estas se asocian a causas congénitas o adquiridas, en la que la detallada anamnesis de los pacientes es un elemento importante en el diagnóstico. En la trombocitosis se debe diferenciar una trombocitosis reactiva de una enfermedad medular primaria; mientras que en la trombocitopenia se debe considerar el origen étnico de los pacientes y la morfología de los

leucocitos. Son numerosas las causas hereditarias de trombocitopenia con anomalías morfológicas de plaquetas y granulocitos.

Conclusiones: Las alteraciones cuantitativas de plaquetas son un amplio número de entidades con semejanzas y diferencias en cuanto a presentación y manifestaciones clínicas. Los exámenes de laboratorio constituyen una herramienta importante en el diagnóstico, pronóstico y el seguimiento de los pacientes afectados.

Palabras clave: alteraciones cuantitativas de las plaquetas; trombocitosis; trombocitopenia; estudio citomorfológico de plaquetas.

ABSTRACT

Introduction: Quantitative platelet alterations are produced by the increase or decrease in global platelet counts. Platelet count increase or thrombocytosis is produced by redistribution or increased marrow production. Platelet decrease may result from production, redistribution, or shortened survival of circulating platelets.

Objective: To describe the most significant cytomorphological findings in quantitative platelet alterations.

Methods: A literature review was carried out, in English and in Spanish, in the database *PubMed* and with the search engine of Google Scholar, of articles published in the last ten years. An analysis and summary of the revised bibliography was made.

Information analysis and synthesis: Quantitative platelet alterations are characterized by variations in the number and morphology of these cells. These are associated with congenital or acquired causes, in which detailed anamnesis of patients is an important element in the diagnosis. In thrombocytosis, reactive thrombocytosis must be differentiated from primary marrow disease; while in thrombocytopenia, the ethnic origin of the patients and the morphology of the leukocytes must be considered. Hereditary causes of thrombocytopenia with morphological abnormalities of platelets and granulocytes are numerous.

Conclusions: Quantitative platelet alterations are a large number of entities with similarities and differences in terms of presentation and clinical manifestations. Laboratory tests are an important tool for diagnosis, prognosis, and follow-up of affected patients.

Keywords: quantitative platelet alterations; thrombocytosis; thrombocytopenia; cytomorphological study of platelets.

Recibido: 20/11/2018

Aceptado: 11/09/2019

Introducción

Las alteraciones cuantitativas de las plaquetas están determinadas por el incremento o disminución de los conteos globales de estas células. El incremento o trombocitosis puede ser producto de la redistribución o el aumento en la producción medular. Mientras que la disminución o trombocitopenia puede ser causada por la reducción en la producción medular, la redistribución o el acortamiento de su sobrevida en circulación.

La trombocitosis, usualmente, es el resultado de producción medular incrementada, tanto autónoma como reactiva, y la producida posterior a esplenectomía o hipoesplenismo; su causa es la redistribución. El aumento en el tamaño, la anisocitosis plaquetaria, la presencia de plaquetas pobremente granuladas, la circulación de megacariocitos nucleados o micromegacariocitos y los conteos aumentados de basófilos son elementos sugestivos de una enfermedad medular primaria más que de trombocitosis reactiva. En el hipoesplenismo se observan plaquetas grandes, mientras que en la trombocitosis reactiva, las plaquetas son generalmente pequeñas y normalmente granuladas. La lámina periférica también puede mostrar alteraciones en otras líneas celulares.⁽¹⁾

El grado de elevación de los conteos plaquetarios es especialmente útil en el diagnóstico diferencial. Los conteos superiores a $1500 \times 10^9/L$, generalmente indican neoplasia mieloproliferativa, pero también han sido informadas trombocitosis reactivas con conteos de plaquetas tan altos como $2000 \times 10^9/L$ y $6000 \times 10^9/L$. En la trombocitosis primaria, los conteos automatizados revelan aumento del volumen medio plaquetario (MPV) y el ancho de distribución plaquetaria (PDW), que son indicativos de aumento del tamaño y anisocitosis plaquetaria, respectivamente. En la trombocitosis secundaria o reactiva estas variables con frecuencia son normales.⁽²⁾

La trombocitopenia es la reducción en los conteos de plaquetas por debajo de lo esperado en individuos sanos de la misma edad y sexo. El origen étnico puede también ser relevante, ya que se han observado conteos disminuidos en africanos y afrocaribeños. La trombocitopenia puede ser congénita o adquirida, y se origina por producción reducida o destrucción incrementada, consumo o pérdida extravascular.⁽³⁾

Los conteos plaquetarios son significativamente bajos y el MPV significativamente alto en síndromes coronarios agudos en comparación con la angina no cardiaca.⁽⁴⁾ En fetos con

retardo en el crecimiento intrauterino es indicativo de mal pronóstico y la causa más común de trombocitopenia grave en el neonato es la trombocitopenia neonatal aloinmune.⁽⁵⁾

En la trombocitopenia congénita de causa inexplicada, se debe tomar en cuenta el tamaño, la granularidad plaquetaria y la morfología de los leucocitos, dadas las numerosas causas hereditarias de trombocitopenia con anomalías morfológicas de plaquetas y granulocitos. En la trombocitopenia adquirida por consumo o destrucción, las plaquetas se observan de gran tamaño por el aumento en la producción medular; mientras que en el fallo medular estas se muestran pequeñas o normales.

Los eritrocitos también deben ser examinados para detectar cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática la cual puede estar asociada con trombocitopenia causada por microangiopatía trombótica. La lamina periférica también debe ser examinada en búsqueda de linfocitos anormales (indicativo de infección viral o alteración linfoproliferativa); células blásticas, granulocitos inmaduros o normoblastos (indicativo de leucemia o infiltración medular) y características displásicas (indicativo de síndrome mielodisplásicos (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA)).⁽⁶⁾

Cuando existe aumento de consumo o destrucción plaquetaria, los conteos automáticos muestran valores aumentados de MPV y PDW, y bajo MPV en el fallo de la producción medular. El porcentaje de plaquetas reticuladas está incrementado en el aumento del recambio plaquetario y disminuido por fallos en su producción.⁽⁷⁾

En el siguiente trabajo se describen los hallazgos citomorfológicos más importantes en las alteraciones cuantitativas de plaquetas y su relación con otras alteraciones celulares, el cual pudiese ser un instrumento docente útil en la formación y preparación de profesionales médicos y de laboratorio en la identificación y caracterización de estas alteraciones.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en inglés, español y portugués, a través de los sitios web PubMed, Science Direct, SciElo, Cochrane y el motor de búsqueda Google Académico de artículos publicados en los últimos 10 años sobre alteraciones plaquetarias cuantitativas. Como palabras claves se emplearon: alteraciones plaquetarias cuantitativas, trombocitosis; trombocitopenia, estudio citomorfológico de plaquetas. El 75,4 % de los trabajos seleccionados fueron artículos originales y de revisión publicados entre los años 2015-2019;

el 24,6 % correspondió a años anteriores. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía; se tuvieron en cuenta los aspectos más importantes referidos al tema.

Análisis y síntesis de la información

Trombocitosis

Trombocitosis familiar

La trombocitosis familiar es una condición rara, comúnmente de herencia autosómica dominante. Puede ser el resultado de mutaciones en el promotor THPO, gen que codifica la trombopoyetina o por mutaciones en el gen MPL que codifica su receptor. Las mutaciones en el gen THPO conducen a un ARNm aberrante estable. Las alteraciones en el gen de la línea germinal JAK2V617I también se han asociado a esta enfermedad, aparentemente con herencia autosómica recesiva.⁽⁸⁾

Hallazgos citomorfológicos

Los conteos plaquetarios están considerablemente incrementados pero las plaquetas presentan tamaño normal; otras líneas celulares no presentan alteraciones. Se han reportado casos de trombocitosis autosómica dominante con plaquetas pequeñas y reacción leuceimoide prolongada, en un caso respectivamente.⁽⁹⁾

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye la trombocitosis reactiva y la trombocitemia esencial. Cuando se sospecha trombocitosis familiar en niños y adultos jóvenes, se recomienda el estudio de la familia.⁽⁸⁾

Otros exámenes

El análisis genético se indica, siempre que sea posible, para confirmar el diagnóstico y excluir el diagnóstico de trombocitemia esencial.⁽⁹⁾

Trombocitemia esencial

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) caracterizada por una producción incrementada de plaquetas. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como una condición Filadelfia-negativa (Ph-negativa) o BCR-ABL1-negativa.⁽¹⁰⁾ Es una enfermedad predominantemente de adultos y personas mayores, aunque se han reportado casos en niños y adultos jóvenes.⁽¹¹⁾ Las características clínicas son causadas por la trombocitosis o la proliferación anormal de células mieloides. Estas incluyen

obstrucción microvascular, sangrado y menos común prurito y esplenomegalia.⁽¹²⁾ Sin embargo, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estados presintomáticos por la introducción generalizada de complejos hematológicos que tienen entre sus funciones el conteo de plaquetas y la determinación de sus variables, por lo que el diagnóstico incidental es frecuente.⁽⁸⁾

El progreso de TE a mielofibrosis es poco común y menos aún la transformación a LMA. Estos estados pueden estar precedidos por características displásicas.⁽¹⁰⁾

Hallazgos citomorfológicos

De acuerdo a la clasificación de la OMS, el diagnóstico se realiza cuando los conteos plaquetarios superan la cifra de $450 \times 10^9/L$ y en muchos casos las cifras superan el valor de $1000 \times 10^9/L$.⁽¹³⁾ La lámina periférica muestra anisocitosis plaquetaria con una proporción significativa de plaquetas gigantes y, muchas de estas, agranulares. La neutrofilia está presente en cerca de un tercio de los pacientes (correlativo con el alto riesgo de trombocitosis). El conteo de basófilos está aumentado aunque no excede el 3 %; un conteo superior al 5 % sugiere que el paciente puede ser Ph-positivo. Ocasionalmente pueden estar presentes eritrocitos nucleados y granulocitos inmaduros, estos pueden ser característicos de la deficiencia de hierro como resultado de sangrado. Raramente se presenta hipoesplenismo seguido de infarto esplénico temprano. Durante la fase acelerada de la enfermedad se presentan características displásicas.⁽¹⁴⁾

El conteo plaquetario, MPV y PDW elevados, índices que en la trombocitosis reactiva usualmente no se encuentran incrementados. Sin embargo, la esplenectomía o hipoesplenismo pueden causar trombocitosis con incremento en estas variables.⁽¹⁵⁾

Diagnóstico diferencial

Incluye muchas otras causas de trombocitosis (Anexo 1),⁽¹⁶⁾ particularmente aquellas condiciones que pueden causar trombocitosis reactiva sin características clínicas evidentes como, por ejemplo, neoplasias ocultas o enfermedades del tejido conectivo. También se puede presentar en pacientes con deficiencia de hierro sin otra complicación ya que esta puede ser causa de conteos plaquetarios de $450 \times 10^9/L$ o aún superior. La deficiencia de este elemento también se puede presentar en neoplasias ocultas, hemorragias ocultas o ambas como causa de trombocitosis. Resulta difícil distinguir la policitemia vera (PV) deficiente de hierro y la PV prepolicitémica de la TE. Más del 15 % de los pacientes con PV presentan características que mimetizan la TE.⁽¹⁷⁾

Otros exámenes

La sospecha de TE es indicativo de la realización de ensayos moleculares para la detección y estudio del gen JAK2V617F en busca de mutaciones. Si no se detectan, se debe sospechar de mutaciones en los genes CALR y MPL.⁽¹⁸⁾ Mutaciones en el gen JAK2V617F se detectan aproximadamente en dos tercios de los pacientes y se correlaciona con el aumento de la eritropoyesis y que resultan en valores aumentados de hemoglobina y leucocitos, valores disminuidos de eritropoyetina y ferritina sérica, microcitosis, gran posibilidad de PV y para la mujer embarazada un mal pronóstico fetal.^(19,20)

Mutaciones en los genes CALR y MPL se detectan en un cuarto y entre el 5-10 % de los pacientes, respectivamente. Con el análisis de polimorfismos ligados al cromosoma X en pacientes con TE, aparentemente una proporción significativa de los pacientes poseen una hematopoyesis policlonal; con el descubrimiento de mutaciones en el gen JAK2V617F, la monoclonalidad es demostrada en una alta proporción (4 de 8 pacientes en un estudio).^(21,22)

El análisis citogenético se indica cuando no están claras las características clínicas del paciente o si posee una NMP o características de una enfermedad atípica como por ejemplo características mielodisplásicas, circulación de células blásticas o elevados conteos de basófilos lo que sugiere Ph-positivo u otro cariotipo desfavorable que pudiese influenciar su manejo; por lo que es importante realizar estudios citogenéticos o moleculares (para el gen de fusión BCR-ABL1) todas las veces que se sospeche TE para identificar todo paciente Ph-positivo y tratarlo adecuadamente.⁽²³⁾

Si se detecta traslocación (9;22)(q34;q11.2) o el gen de fusión BCR-ABL1, el diagnóstico es de leucemia mieloide crónica, aún si el conteo global de leucocitos no está aumentado.⁽²⁴⁾

En ausencia de terapia con tirosinacinasas, los casos llamados Ph-positivos TE en comparación con los TE verdadera, tienen una gran probabilidad de desarrollar síndrome mielodisplásico, mielofibrosis o transformación blástica.⁽²³⁾

La prepolicitemia y la PV pueden ser distinguidas de la TE con los ensayos que se describen previamente. El aspirado y biopsia de médula ósea proporciona evidencia de NMP y ayudan a distinguir la TE de la PV y de la mielofibrosis prefibrótica. Los megacariocitos están incrementados, bien lobulados y agrupados, mientras que en la PV estos son más pleomórficos y la reticulina no está incrementada.^(17,25)

La deficiencia de hierro sin otra complicación puede causar trombocitosis, marcada hiperplasia eritroide y marcado incremento de megacariocitos por lo que el diagnóstico de TE en pacientes con esta deficiencia se debe realizar con precaución.⁽²⁶⁾

Otros ensayos proveen evidencias indirectas de neoplasias ocultas o enfermedades del tejido conectivo, como elevado fibrinógeno plasmático, proteína C reactiva y elevada velocidad

de sedimentación globular; que soportan el diagnóstico de trombocitemia reactiva más que TE.⁽¹⁹⁾

Trombocitopenia

Trombocitopenias neonatales y congénitas

La trombocitopenia congénita puede ser hereditaria o producida por procesos patológicos, como por ejemplo infecciones o exposición a anticuerpos o sustancias tóxicas durante la vida uterina, los cuales producen fallos en la producción o incremento del consumo o destrucción de plaquetas. La trombocitopenia neonatal, además, se puede producir por eventos intrauterinos o neonatales y ser un defecto aislado o estar asociado con anomalías granulopoyéticas o eritropoyéticas, alteraciones constitucionales o con inmunodeficiencias (Anexo 2).^(3,16)

La trombocitopenia amegacariocítica congénita se produce como resultado de mutaciones en el gen MPL (receptor de trombopoyetina) con lenta progresión a pancitopenia.⁽²⁷⁾ El raro síndrome trombocitopénico-amegacariocítico con sinostosis radio-ulnar se produce por mutaciones en el gen HOXA11, muestra progresión a anemia hipoplástica o pancitopenia.⁽²⁸⁾ En pacientes con anemia de Fanconi y disqueratosis hereditaria también pueden presentar trombocitopenia aislada y posteriormente progresión a pancitopenia.^(29,30)

El síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome ligado al cromosoma X, resultado de mutaciones en el gen WAS que se caracteriza por trombocitopenia, eczema, inmunodeficiencia y algunas veces neutropenia; afecta ocasionalmente a féminas heterocigóticas. Este síndrome puede estar complicado con trombocitopenia refractaria grave (conteos plaquetarios de $10 \times 10^9/L$ o inferiores), probablemente de naturaleza inmune; cuando estos ocurren en las primeras etapas de la vida el pronóstico es adverso y son fuertes candidatos para trasplante.⁽³¹⁾

Otras trombocitopenias congénitas han sido descritas en familias o en un pequeño número de familias, como por ejemplo la macrotrombocitopenia autosómica dominante sin tendencia al sangramiento y reducida glucosilación de GP IV, aumento de la agregación con ADP, epinefrina y colágeno y aglutinación inducida con ristocetina en concentraciones más bajas de lo normal y macrotrombocitopenia autosómica dominante con agregación reducida con adrenalina y ácido araquidónico, baja expresión de glucoforina y pérdida tardía de la audición.⁽³²⁾

La trombocitopenia intermitente también ha sido descrita en pacientes con neutropenia congénita grave como resultado de mutaciones en el gen G6PC3.⁽³³⁾ En el síndrome Bernard-Soulier se pueden observar sangrados graves con plaquetas gigantes y función plaquetaria anormal, también marcada trombocitopenia; mientras que la heterocigocidad para ciertas mutaciones Bernard-Soulier negativas, conducen a formas ligeras del síndrome.⁽³⁴⁾ Los síndromes producidos como resultado de mutaciones en el gen MYH9, que codifica la cadena pesada 9 de la miosina no muscular, difieren en características y en la ultraestructura de las inclusiones neutrofílicas.⁽³⁵⁾

Otros síndromes congénitos raros se han descrito. El síndrome de von Voss-Cherstvoy o síndrome DK-focomelia es un síndrome con múltiples anomalías y pueden tener asociado reducido número de megacariocitos en médula y trombocitopenia fatal en el período perinatal. La trombocitopenia congénita también se asocia con agenesia del *corpus callosum* y facies distintivas.⁽³⁶⁾

Otros síndromes autosómicos dominantes se asocian con deformidad de miembros superiores, pérdida de la audición, oftalmoplegia externa y trombocitopenia. La trombocitopenia congénita puede ser característica del síndrome de Down, de Patau, de Edwards (trisomías 21, 13 y 18) y en el síndrome de Turner (monosomía X).⁽³⁷⁾

La trombocitopenia de causa inmune puede ser transitoria como resultado del paso trasplacentario de alo o auto-anticuerpos maternos (incluye anti-GP IV – CD36), observado en la enfermedad hemolítica perinatal por Rh. Otras anomalías congénitas pueden indicar tanto desórdenes hereditarios como la exposición a sustancias teratogénicas “in útero”.⁽³⁸⁾

Las causas más comunes se dividen en las que se producen en las primeras horas de vidas y las que se produce posterior a las 72 h de nacido. La gran mayoría de los casos se produce posterior a las 72 h por enteritis necrotizante o sepsis (Anexo 2).⁽¹⁶⁾

Hallazgos citomorfológicos

La morfología de eritrocitos, leucocitos y plaquetas debe ser examinada con detalle. Las plaquetas pueden ser pequeñas, normales o grandes en talla. Plaquetas pequeñas son poco frecuentes pero se pueden observar en el síndrome Wiskott-Aldrich. Las de tamaño normal se observan en la hipoplasia medular o en la hipoplasia megacariocítica. Las plaquetas grandes se observan en varias causas de trombocitopenia hereditaria como en el síndrome Bernard-Soulier y en los síndromes relacionados con MYH9 que incluye la anomalía May-Hegglin y en otras numerosas condiciones. En el síndrome Bernard-Soulier existe marcada trombocitopenia con plaquetas gigantes. En el estado heterocigótico de este síndrome los

conteos plaquetarios pueden estar tan deprimidos como $40-50 \times 10^9/L$, pero en algunos individuos es normal y presentan todos plaquetas gigantes (Anexo 3).⁽³⁹⁾

En muchas alteraciones se muestran las plaquetas con granulación normal pero en el síndrome de plaquetas grises estas se muestran agranular o hipogranular,⁽⁴⁰⁾ mientras que en la trombocitopenia Paris-Trousseau (síndrome Jacobsen) las plaquetas muestran gránulos gigantes.⁽⁴¹⁾ En el desorden asociado a mutaciones en el gen GATA1 existen grandes plaquetas hipogranulares.⁽⁴²⁾ En muchos casos, los neutrófilos presentan inclusiones anormales como ocurre en el grupo de enfermedades asociadas a mutaciones en el gen MYH9 (anomalía May-Hegglin y los síndromes Fechtner, Sebastiany Epstein) como resultado de una localización anormal de MYH9 en asociación con los ribosomas, y adoptan formas irregulares o de huso deformado. Ultraestructuralmente estos pueden ser grupos de ribosomas, gruesos segmentos o filamentos longitudinales del retículo endoplásmico o inclusiones estriadas de este y pueden ser demostradas por inmunofluorescencia o por examen ultraestructural.⁽³⁹⁾

En el síndrome de Upshaw-Schulmanse se producen episodios de trombocitopenia asociados con anemia hemolítica microangiopática causado por la deficiencia congénita de ADAMTS13, la proteasa del factor von Willebrand. Los eritrocitos muestran anisocitosis, poiquilocitosis y macrocitosis, indicativo de mutaciones en el gen GATA1 y afecta tanto la eritropoyesis como la trombopoyesis. En niños con síndrome de Down la lámina periférica muestra características de una mielopoyesis anormal transitoria que puede causar trombocitopenia y raramente en otros niños trombocitopénicos se muestran características de una leucemia congénita.⁽⁴³⁾

En cuanto a los conteos plaquetarios, estos son bajos pero cuando una gran proporción de las plaquetas son grandes, los contadores automáticos no brindan un valor real por lo que es necesario acudir al conteo en cámara de Newbauer luego del examen de la lámina periférica. En dependencia de la etiología el MPV puede ser bajo, normal o alto. En las alteraciones relacionadas con MYH9 y en el síndrome Bernard-Soulier un MPV de 12.4 fL se considera el punto de corte para la diferenciación de las trombocitopenias congénitas de las autoinmunes. En las trombocitopenia hereditarias con plaquetas grandes el porcentaje de plaquetas reticuladas es normal o ligeramente elevado, mientras que en las autoinmunes este valor está considerablemente aumentado.⁽⁴⁴⁾

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las trombocitopenias hereditarias incluye todas las causas mostradas los anexos.⁽¹⁶⁾ Una trombocitopenia que puede ser confundido con el síndrome

Bernard-Soulier es el síndrome pseudo-Bernard-Soulier que se produce por producción de auto-anticuerpos inducidos por determinados fármacos.⁽⁴⁵⁾

Otros exámenes

La necesidad de otros exámenes depende de la etiología que se sospeche a partir de las características clínicas, la lámina periférica y los conteos celulares. Los exámenes útiles incluyen el estudio de los antígenos de la membrana plaquetaria por técnicas inmunológicas, el estudio del suero materno para la detección de anticuerpos contra el antígeno K o Ac específicos de plaquetas,⁽⁴⁶⁾ el examen de la médula ósea, el análisis citogenético (para la detección de anomalías constitucionales o anomalía clonal relacionada con leucemia), estudios de función plaquetaria (por ejemplo la agregación inducida con ristocetina en el síndrome Bernard-Soulier), la investigación de otros miembros de la familia y el examen ultraestructural de plaquetas y neutrófilos.⁽⁴⁷⁾

Si se sospecha de trombocitopenia neonatal aloinmune, el examen indicado es el tipaje HPA del recién nacido y la investigación del suero materno para la detección de alo-anticuerpos, más frecuente anti-HPA-1a y menos frecuente anti-HPA-5b.⁽⁴⁸⁾ Si se sospecha del síndrome Wiskott-Aldrich, es indicado el estudio del estado inmunológico del paciente y este se confirma por el análisis genético o al demostrar la ausencia o la presencia anormal de la proteína WAS. Si la sospecha incluye enfermedad de von Willebrand o pseudo-von Willebrand se requiere de la investigación de los factores de la coagulación y de la distribución de los multímeros von Willebrand. En los desórdenes asociados a la proteína MYH9 el estudio de las inclusiones es esencial, en este caso particular las inclusiones no contienen ARN poliadenilado.⁽⁴⁹⁾

Púrpura trombocitopénica autoinmune

La púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA), trombocitopenia autoinmune idiopática o primaria es una condición adquirida en la que la supervivencia de las plaquetas está disminuida por la presencia de auto-anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en estas células,⁽⁵⁰⁾ aunque también puede ocurrir como una característica de enfermedades autoinmunes generalizadas como el lupus eritematoso sistémico, secundaria al síndrome linfoproliferativo asociado a la deficiencia de Fas y al síndrome de di George.⁽⁵¹⁾ Es una complicación común de la leucemia linfocítica crónica (LLC) y menos común de otras alteraciones linfoproliferativas. Tanto la En un estudio, 3 de 20 pacientes con PTA o

síndrome de Evans presentaban en sangre periférica linfocitos con fenotipo LLC, lo que sugiere que, tanto la linfocitosis B monoclonal como LLC pueden predisponer a PTA.⁽⁵²⁾ Generalmente se aprecia en mujeres jóvenes, pero en algunos estudios se han determinado incidencias en población adulta de 1.6/100 000/año con equivalencia entre hombres y mujeres y mayor en individuos mayores de 60 años. Otros estudios muestran incidencias de 8.1/100 000/año en niños y de 12.1/100 000/año en adultos. Esta incidencia aumenta con la edad y es más alta en mujeres que en hombres.⁽⁵³⁾

Hallazgos citomorfológicos

En la lámina periférica se observa trombocitopenia, si la crisis no es muy aguda; plaquetas de tamaño aumentado, con MPV y PDW incrementados; además de un aumento considerable del porcentaje de plaquetas reticuladas. Todas estas variables son muy útiles para distinguir el aumento en la destrucción de plaquetas del fallo en su producción. Generalmente, otros linajes celulares son normales pero ocasionalmente se asocia con anemia hemolítica autoinmune u otras condiciones como LLC, linfoma o leucemia de linfocitos agranulares grandes. Cuando la PTA se desencadena en la infancia, menos del 50 % de los casos transitan a la cronicidad.⁽⁵⁴⁾

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye trombocitopenia secundaria a la infección por rubeola u otras infecciones virales, trombocitopenia inducida por fármacos y púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). La infección por citomegalovirus, la mononucleosis infecciosa y otras infecciones virales pueden presentarse con trombocitopenia grave como mayor manifestación. La trombocitopenia sintomática puede ser una característica de la infección por VIH. La infección con virus de la hepatitis C (VHC) es común en los pacientes con PTA por lo que este examen se debe realizar a todos los pacientes, muchos de ellos presentan además crioglobulinemia y anticuerpos anticardiolipina. La infección con *Helicobacter pylori* también ha sido asociada a PTA y muchos pacientes aumentan sus conteos plaquetarios después de eliminada la infección. Es importante excluir la trombocitopenia congénita en la que muchas veces se trata inapropiadamente como una PTA.⁽⁵⁵⁾

Otros exámenes

Antes de realizar cualquier otro examen, la trombocitopenia debe ser confirmada en una segunda muestra de sangre, a menos que el paciente presente manifestaciones en piel como petequias o púrpura. En el extendido de sangre periférica se deben buscar esferocitos, fragmentocitos, policromatofilia, linfocitos atípicos, células de linfoma y deposiciones de

crioglobulina. Por otra parte se debe solicitar la búsqueda de características de tipos específicos de plaquetas y neutrófilos, especialmente si se sospecha de trombocitopenia congénita.⁽⁴⁴⁾ Otros exámenes son indicados en dependencia de la sospecha diagnóstica según las características clínicas y el examen de la lámina periférica. En adultos, se considera el examen de la médula ósea si hay presencia de características atípicas, el paciente tiene más de 60 años, recaída o si requiere de esplenectomía. De forma similar, el aspirado de médula se realiza en niños que presentan características atípicas; recaídas o si requiere de terapia con esteroides.⁽⁴⁵⁾

También se indican exámenes para la detección de Ac antinucleares u otros exámenes para la detección y estudio del lupus eritematoso sistémico, ya que la PTA puede ser una presentación inicial de esta enfermedad. La presencia de anticuerpos antifosfolípidicos también soportan el diagnóstico de PTA.⁽⁵⁶⁾ Si se detectan linfocitos atípicos, se debe realizar la prueba de Paul-Bunnell para la detección de mononucleosis infecciosas y serología específica para el virus de Epstein Barr, el citomegalovirus, el VIH y el VHC sobre todo en zonas de alta incidencia de esta enfermedad, así como de infección por *Helicobacter pylori*.⁽⁵⁷⁾ Si se detectan fragmentocitos se deben iniciar investigaciones de urgencia para el diagnóstico de PTT.

Trombocitopenia inmune posinfección

La trombocitopenia inmune posinfección es particularmente común en niños y puede ocurrir posterior a varias infecciones como rubeola y varicela, o posterior a la vacunación, por ejemplo contra rubeola, influenza, sarampión, hepatitis B, poliomielitis, parotiditis y vacuna triple viral contra difteria, polio y tétano.⁽⁵⁸⁾

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

La PTT es un desorden sistémico, resultado de la producción de auto-anticuerpos contra la proteína ADAMTS13 (proteasa del factor von Willebrand), en el que la producción de microtrombos y deposición en múltiples órganos conduce al consumo de plaquetas y a manifestaciones renales, cerebrales y a la ocurrencia de hemorragias. En la minoría de los casos se produce por infección con *Escherichia coli* O157:H7 y *Legionella*; durante el curso de la infección con VIH con recaídas tras la interrupción del tratamiento antirretroviral. La

terapia con ticlopidine y clopidogrel puede causar PTT y ocasionalmente, se ha visto asociada al abuso de cocaína o éxtasis y a la terapia con interferón.⁽⁵⁹⁾

La enfermedad presenta una incidencia muy variable estimada en 1, 1.7, 3.7 y 3.8/1 000 000/año. Las características clásicas de la enfermedad son trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, daño renal, anomalías neurológicas y fiebre. Si el paciente tiene trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática sin otra explicación aparente, se recomienda el inicio del tratamiento con plasmaféresis.⁽⁶⁰⁾

Hallazgos citomorfológicos

La lámina periférica exhibe características de una anemia hemolítica microangiopática (fragmentocitos y policromatofilia), además de trombocitopenia con anisocitosis plaquetaria. Los fragmentocitos comprenden más del 1 % de los eritrocitos, lo que sugiere la ocurrencia de PTT. Sin embargo, inicialmente son infrecuentes o pueden estar ausentes, aunque exista sospecha clínica de la enfermedad. Frente a estas circunstancias se deben realizar ensayos cuantitativos de ADAMTS13. El índice de distribución eritrocitaria (RDW), el MPV y el PDW pueden estar incrementados y el porcentaje de plaquetas reticuladas ligeramente alto. Una vez comenzado el tratamiento, el conteo plaquetario es el examen más importante para el monitoreo del progreso.⁽⁶¹⁾

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye otras causas de fragmentocitos en sangre periférica, sobre todo aquellas que producen trombocitopenia. También debe ser considerado la posibilidad de PTT familiar o síndrome hemolítico urémico atípico.⁽⁵⁹⁾

Otros exámenes

Usualmente la PTT es el resultado de la acción de auto-anticuerpos contra la proteasa del factor von Willebrand (ADAMTS13); la cual se encuentra en menos del 10 % de la concentración normal e incluso en concentraciones muy reducidas. La biopsia de trombos capilares confirma el diagnóstico aunque generalmente no se indica. Exámenes para la detección de VIH son importantes ya que la PTT puede ser la presentación inicial de la infección por este virus y los pacientes requieren de terapia antirretroviral y plasmaféresis. En pacientes jóvenes se debe considerar la realización de ensayos moleculares para el diagnóstico del síndrome hemolítico urémico atípico familiar. La lactato dehidrogenasa se encuentra generalmente muy elevada.⁽⁶¹⁾

Las alteraciones cuantitativas de plaquetas son un vasto número de entidades clínicas con semejanzas y diferencias en cuanto a presentación y manifestaciones, en la que los exámenes

de laboratorio, en especial el examen citomorfológico de extendidos de sangre periférica y aspirado de médula ósea, constituyen una herramienta importante en el diagnóstico, pronóstico y el seguimiento de los pacientes afectados.

Referencias bibliográficas

1. Latagliata R, Montanaro M, Cedrone M, Di Veroli A, Spirito F, Santoro C, et al. High platelet count at diagnosis is a protective factor for thrombosis in patients with essential thrombocythemia. *Thromb Res.* 2017;156:168-71. doi:10.1016/j.thromres.2017.06.023
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
3. Sillers L, Van Slambrouck C, Lapping-Carr G. Neonatal Thrombocytopenia: Etiology and Diagnosis. *Pediatr Ann.* 2015;44(7):e175-80.
4. Engel PJ, Johnson H, Baughman RP, Richards AI. High-output heart failure associated with anagrelide therapy for essential thrombocytosis. *Ann Intern Med.* 2005;143:311-3.
5. Soler-Noda G, Aquino-Rojas S, Bencomo-Hernández A, Sosa-González LC. Trombocitopenias neonatales en La Habana: incidencia y características de la enfermedad. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter.* 2017;33(3):84-94.
6. Chung NG, Kim M. Current insights into inherited bone marrow failure syndromes. *Korean J Pediatr.* 2014;57(8):337-44.
7. Tsang HC, Bussel JB, Mathew S, Yen-Chun L, Almahiye-robo A, Orazi A, et al. Bone marrow morphology and disease progression in congenital thrombocytopenia: a detailed clinicopathologic and genetic study of eight cases. *Mod Pathol.* 2017;30:486-98.
8. Rumi E, Passamonti F, Della Porta MG, Elena C, Arcaini L, Vanelli L, et al. Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation. *J Clin Oncol.* 2007;25(35):5630-5.
9. Mead AJ, Rugless MJ, Jacobsen SE, Schuh A. Germline JAK2 mutation in a family with hereditary thrombocytosis. *N Engl J Med.* 2012;366(10):967-9.
10. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood.* 2014;124(16):2507-13.

11. Hasle H. Incidence of essential thrombocythaemia in children. *Br J Haematol.* 2000;110(3):751.
12. Haider M, Gangat N, Lasho T, Abou Hussein AK, Elala YC, Hanson C, et al. Validation of the revised international prognostic score of thrombosis for essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo clinic patients. *Am J Hematol.* 2016;91(4):390-4.
13. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of Thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood.* 2012;120(26):5128-33.
14. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol.* 2016;91(1):50-8.
15. Kleman A, Singavi AK, Michaelis LC. Current Challenges in the Management of Essential Thrombocythemia. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017;15(10):773-83.
16. Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD eds. *Postgraduate Haematology.* 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
17. Gianelli U, Iurlo A, Vener C, Moro A, Fermo E, Bianchi P et al. The significance of bone marrow biopsy and JAK2V617F mutation in the differential diagnosis between the “early” prepolycythemic phase of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Clin Path.* 2008;130(3):336-42.
18. Mela Osorio, MJ, Ferrari L, Goette NP, Gutierrez MI, Glembotsky AC, Maldonado AC, et al. Long-term follow-up of essential thrombocythemiapaitents treated with anagrelide: subgroup analysis according to JAK2/CALR/MPL mutational status. *Eur J Haematol.* 2016;96:435-42.
19. Lussana F, Carobbio A, Salmoiraghi S, Guglielmelli P4, Vannucchi AM4, Bottazzi B, et al. Driver mutations (JAK2V617F,MPLW515L/K or CALR), pentraxin-3 and C-reactive protein in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):54.
20. Randi ML, Bertozzi I, Rumi E, Elena C, Finazzi G, Vianelli N, et al. Pregnancy complications predict thrombotic events in young women with essential thrombocythemia. *Am J Hematol.* 2014;89(3):306-9.
21. Kiladjian JJ, Elkassar N, Hetet G, Balitrand N, Conejero C, Girauduer S, et al. Analysis of JAK2 mutation is essential thrombocythaemia (ET) patients with monoclonal and polyclonal X-chromosome inactivation patterns (XCIPs). *Blood.* 2005;106:732a.

22. Kiladjian JJ, Giraudier S, Cassinat B. Interferon-alpha for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. *Leukemia*. 2016;30(4):776-81.
23. Loghavi S, Pemmaraju N, Kanagal-Shamanna R, Mehrotra M, Medeiros L, Luthra J, et al. Insights from response to tyrosine kinase inhibitor therapy in a rare myeloproliferative neoplasm with CALR mutation and BCR-ABL1. *Blood*. 2015;125(21):33603.
24. Bonzheim I, Mankel B, Klaphthor P, Schmidt J, Hinrichsen T, Wachter O, et al. CALR-mutated essential thrombocythemia evolving to chronic myeloid leukemia with coexistent CALR mutation and BCR-ABL translocation. *Blood*. 2015;125(14):2309-11.
25. Finazzi G, Carobbio A, Guglielmelli P, Cavalloni C, Salmoiraghi S, Vannucchi AM, et al. Calreticulin mutation does not modify the IPSET score for predicting the risk of thrombosis among 1150 patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2014;124(16):2611-2.
26. Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Clinical aspects and laboratory iron metabolism, anaemias. Novel concepts in the anemias of malignancies and renal and rheumatoid diseases. 5th, enlarged ed. New York: Springer Wien; 2013.
27. Pecci A, Ragab I, Bozzi V, De Rocco D, Barozzi S, Giangregorio T, et al. Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostim. *EMBO Mol Med*. 2017;10(1):63-75.
28. Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, Kaneko T, Hashii Y, Irie M, et al. Mutations in MECOM, Encoding Oncoprotein EVI1, Cause Radioulnar Synostosis with Amegakaryocytic Thrombocytopenia. *Am J Hum Genet*. 2015;97(6):848-54.
29. Nalepa G, Clapp DW. Fanconianaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(3):168-85.
30. Kelmenson DA, Hanley M. Dyskeratosis Congenita. *N Engl J Med*. 2017;376:1460.
31. Morris EC, Fox T, Chakraverty R, Tendeiro R, Snell K, Rivat C, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome in a severely affected adult. *Blood*. 2017:blood-2017-04-777136.
32. Sivapalaratnam S, Westbury S, Stephens J, Greene DJ, Downes K, Kelly A, et al. Rare variants in GP1BB are responsible for autosomal dominant macrothrombocytopenia. *Blood*. 2017;129(4):520-4.
33. Kaymak Cihan Meriç, Bolat F, Onay H, Sari A, Ünver Korğali E, Aslan Ş, et al. A Severe Congenital Neutropenia Type 4 Case (G6PC3 Mutation) Presented With Large Platelets in the Peripheral Smear. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 2016;38(4):324-8.

34. Al Madani H, Nazer MS, Alotibi WH. Bernard-Soulier Syndrome; Case Study. *Int J Health Sci.* 2016;4(1):156-9.
35. Thakral B, Rojanapremsuk T, Saluja K, Eldibany M. Misdiagnosed MYH9 related inherited macrothrombocytopenia with an inadvertent splenectomy. *Pathology.* 2015;47(4):377-9.
36. Antonini TN, Van Horn Kerne V, Axelrad ME, Karaviti LP, Schwartz DD. Neurocognitive profile of a young adolescent with DK phocomelia/von Voss phocomelia/von Voss Cherstvoy syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167(7):1632-6.
37. Mateos MK, Barbaric D, Byatt SA, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Transl Pediatr.* 2015;4:76-92.
38. Alwan S, Chambers CD. Identifying Human Teratogens: An Update. *J Pediatr Genet.* 2015;4(2):39-41.
39. Perez J, Patnaik MM. Delayed diagnosis of MYH-9-related disorder and the role of light microscopy in congenital macrothrombocytopenias. *Blood.* 2016 Apr;127(15):1940.
40. Pluthero FG, Di Paola J, Carcao MD, Kahr WHA. NBEAL2 mutations and bleeding in patients with gray platelet syndrome. *Platelets.* 2018;29(6):632-5.
41. Goeller JK, Veneziano G, Tobias JD. Perioperative management of a patient with Jacobsen síndrome. *Pediatric Anesth Crit Care J.* 2015;3(1):26-31.
42. Songdej N, Rao AK. Hematopoietic transcription factor mutations and inherited platelet dysfunction. *F1000Prime Rep.* 2015;7:66.
43. Sharma D, Shastri S, Pandita A, Sharma P. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: Upshaw-Schulman syndrome: a cause of neonatal death and review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(12):1977-9.
44. Melazzini F, Zaninetti C, Balduini CL. Bleeding is not the main clinical issue in many patients with inherited thrombocytopaenias. *Haemophilia.* 2017;23:673-81.
45. Noris P, Pecci A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):385-399. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.385.
46. Mattalon SM, Arnoni C, Céspedes R, Nonaka C, Trucco Boggione C, Luján MEL, et al. Clinical Significance of an Alloantibody against the Kell Blood Group Glycoprotein. *Transfus Med Hemother.* 2017;44:53-7.
47. Favier R, Raslova H. Progress in understanding the diagnosis and molecular genetics of macrothrombocytopenias. *Br J Haematol.* 2015;170:626-39.

48. Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(8):729-37.
49. Ruhoy SM, Yates A. Macrothrombocytopenia With Döhle Body-Like Granulocyte Inclusions: A Case Report of May-Hegglin Anomaly in a 33-Year-Old White Woman With an Update on the Molecular Findings of MYH9-Related Disease. *Lab Med.* 2016;47(3):246-50.
50. Aboud N, Depré F, Salama A. Is Autoimmune Thrombocytopenia Itself the Primary Disease in the Presence of Second Diseases Data from a Long-Term Observation. *Transfus Med Hemother.* 2017;44(1):23-8.
51. Nabhani S, Ginzel S, Miskin H, Revel-Vilk S, Harlev D, Fleckenstein B, et al. Deregulation of Fas ligand expression as a novel cause of autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease. *Haematologica.* 2015;100(9):1189-98.
52. Mauro FR, Trastulli F, Alessandri C, Valesini G, Giovannetti G, Riemma C, et al. Clinical relevance of silent red blood cell autoantibodies. *Haematologica.* 2017;102(12):e473-5.
53. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN. Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol.* 2012;87:848-52.
54. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):457-64.
55. Bhatt NS, Bhatt P, Donda K, Dapaah-Siakwan F, Chaudhari R, Gandhi V, et al. Temporal trends of splenectomy in pediatric hospitalizations with immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(7):e27072.
56. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med.* 2015;2:e000078.
57. Sheema K, Ikramdin U, Arshi N, Farah N, Imran S. Role of Helicobacter pylori Eradication Therapy on Platelet Recovery in Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:9529752. doi: 10.1155/2017/9529752.
58. Perricone C, Ceccarelli F, Neshet G, Borella E, Odeh Q, Conti F, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with vaccinations: a review of reported cases. *Immunol Res.* 2014;60:226-35.
59. George JN. The remarkable diversity of thrombotic thrombocytopenic purpura: a perspective. *Blood Adv.* 2018;2(12):1510-6.

60. Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, Chevreux L, Mathieu-Nafissi S, Lecompte T, et al. Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study. *Transfusion*.2015;55:2445-51.
61. Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):466-471. doi: 10.1182/blood-2016-12-758656.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.

Contribuciones de los autores

- Yaquima Hernández Rego: Participó en el diseño del trabajo, el análisis e interpretación de datos, la redacción y la corrección del manuscrito, y la aprobación de la versión final presentada.
- Gilberto Soler Noda: realizó contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, la obtención, análisis o interpretación de datos, la redacción y la corrección del manuscrito en su versión final, y la aprobación de la versión final presentada.
- Ana Simón Pita: participó en la concepción y diseño del trabajo, el análisis e interpretación de datos, y la aprobación de la versión final presentada.