

Función plaquetaria en hepatopatías crónicas

Por los Dres.:

AMELIA FABREGAS RODRIGUEZ,¹⁵ OSCAR FERNANDEZ RAMOS,¹⁶ y el Téc. JULIO TOLEDO ALVAREZ¹⁷

Fábregas Rodríguez, A. y otros. *Función plaquetaria en hepatopatías crónicas*. Rev Cub Med 17: 3, 1978.

Se informa el estudio de la función plaquetaria, realizado en 22 pacientes con hepatopatías crónicas. La prueba de disponibilidad del factor plaquetario 3 resultó la más alterada, sobre todo en pacientes con cirrosis hepática, fueron obtenidos valores normales después que el plasma rico en plaquetas de los pacientes se expuso a la congelación y descongelación bruscas, con el propósito de destruir las plaquetas por medios físicos. Se planteó que existen alteración en la reacción de liberación plaquetaria y no un déficit de fosfolípidos plaquetarios. Se concluye que el análisis de los resultados de las funciones plaquetarias y hepáticas mostró relación entre la bromosulfaleína, las pruebas de floculación y la PDfp 3 en los pacientes cirróticos, no así en los casos de fibrosis hepática y hepatitis crónica agresiva.

Es conocida la relación que existe entre la coagulación de la sangre y el hígado, determinada por la participación de este órgano en la producción o mecanismo interno de acción de diversos factores que intervienen en las distintas fases de la hemostasia.¹⁻⁹

Los estudios sobre la hemostasia, realizados en pacientes con hepatopatías crónicas, han estado orientados especialmente a determinar las cifras de plaquetas, los niveles de los factores plasmáticos y la actividad del sistema fibrinolítico.^{1,5,6,8,9,11-14}

Los resultados de estas investigaciones han permitido plantear que no existe una relación directa entre las alteraciones de la coagulación y las otras pruebas que miden la función hepática.⁵

La actividad plaquetaria ha sido un aspecto poco investigado en estas enfermedades.

El motivo de nuestro trabajo es informar el estudio realizado sobre la función trombocítica en pacientes con diversas afecciones crónicas del hígado y relacionar estos resultados con los obtenidos en el estudio de otras pruebas funcionales hepáticas.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 22 pacientes portadores de hepatopatías crónicas, con edades comprendidas entre 26 y 82 años; once pertenecían al sexo masculino y

¹⁵ Especialista de I grado en laboratorio clínico, hospital militar docente "Dr. Carlos J. Finlay".

¹⁶ Especialista de I grado en hematología, hospital militar docente "Dr. Carlos J. Finlay".

¹⁷ Técnico de laboratorio clínico, hospital militar docente "Dr. Carlos J. Finlay".

11 al sexo femenino. Fueron agrupados según sus diagnósticos, los que se basaron en criterios clínicos-humorales y confirmados por biopsia.

Se realizó el mismo estudio a 20 personas controles en edades comprendidas entre 18 y 52 años, 7 del sexo masculino y 13 del sexo femenino.

El estudio de la función plaquetaria —EFP— en ambos grupos, incluyó: tiempo de sangramiento —TS— según la técnica de Ivy,¹⁵ retracción del coágulo —RC—,¹⁰ prueba del lazo —PL—conteo de plaquetas —CP— por la técnica de Brecher,¹⁷ agregación plaquetaria con ADP —AP—,¹⁸ adhesividad plaquetaria "in vivo" —adh. P—¹⁹ y la prueba de disponibilidad del factor plaquetario 3 —PDfp 3—,²⁰

A los casos que presentaron anomalía en la AP, se les dosificó los productos de degradación del fibrinógeno/ fibrina —PDF— en suero.²¹

En los pacientes que mostraron alta- rada la PDfp 3, se expuso su plasma rico en plaquetas —PRP— a la congelación y descongelación bruscas por tres veces consecutivas,²² con el propósito de destruir las plaquetas por medios físicos, posteriormente se repitió la prueba.

Para realizar el estudio en los pacientes con trombocitopenia ligera (100 000- 149 000 x mm³), se ajustó por centrifugación el número de plaquetas del control a cada paso en particular.

Se obtuvo sangre venosa, la que fue anticoagulada en una proporción de 9/1 con citrato de sodio al 3,8%.

El material de vidrio utilizado fue previamente siliconizado.

RESULTADOS

De los casos objeto de este estudio, cuatro correspondieron a cirrosis portal, cinco a cirrosis posnecrótica, cuatro a fibrosis hepática y nueve a hepatitis crónica agresiva.

Los resultados del EFP de estos pacientes

se muestran en los cuadros I y II, junto con el valor promedio para cada prueba obtenidos en los controles, y en el cuadro III la PDfp 3 de éstos.

Observamos que todos los pacientes presentaron el TS normal.

La RC y la PL estuvieron alteradas en el 9,9% (2/22) respectivamente; la AP resultó patológica en el 4,5% (1/22), y se detectó en este paciente cifras de 2 mcg/ml de suero de PDF.

La Adh. P. estuvo ligeramente disminuida en el 9,9% (2/22) y aumentada en el 4,5% (1/22).

La PDfp 3 mostró resultados anormales en el 37% (8/22) de los pacientes, tres pertenecían a pacientes con cirrosis portal, tres a pacientes con cirrosis posnecrótica y dos a enfermos con fibrosis hepática. Es de interés señalar que considerando por separado los casos de cirrosis hepática, el 67% (6/9) presentó anomalía en la prueba de disponibilidad del factor plaquetario 3. Esta prueba se repitió en seis de los pacientes después que su PRP se expuso a la congelación y descongelación bruscas, y en esta ocasión los resultados fueron normales (cuadro IV).

En el estudio comparativo entre las funciones hepáticas y la plaquetaria (cuadro V) encontramos en los pacientes con cirrosis, alta correlación entre los valores de la retención de la bromo- sulfaleína y las pruebas de floculación con los resultados de la PDfp 3. Observamos que en el 56% (5/9) las tres pruebas resultaron anormales y en los casos restantes fueron normales o alteradas aisladamente.

Esta relación tan significativa no se halló en los pacientes con fibrosis hepática y hepatitis crónica agresiva, donde las características de la función plaquetaria fueron independientes del grado de disfunción hepática.

CUADRO I

ESTUDIO DE LA COAGULACION EN LOS PACIENTES CON HEPATOPATIAS CRONICAS
SE EXPRESAN LOS VALORES PROMEDIO DE LOS CONTROLES

Diagnóstico	No.	TS (seg)	Ret. Coag.	P. Lazo	Conteo plaquetas (10 ³ x MM ³)	Agregación plaqueta- ria ADP (seg)	Adhesividad plaqueta- ria (%)
Cirrosis Portal	1	5	Ret.	Neg.	100	25	37
	2	5	Ret.	Lig. Posit.	167	14	33
	3	5	Ret.	Neg.	150	13	58
	4	5	Ret.	Neg.	111	30	27
Cirrosis posnecrónica	5	4	Ret.	Neg.	150	12	50
	6	4,30	Ret.	Neg.	127	13	30
	7	2	Ret.	Neg.	150	22	31
	8	2,30	Parc. Ret.	Neg.	108	13	64
	9	4	Irret.	Neg.	118	19	41
Fibrosis hepática	10	1	Ret.	Neg.	174	10	53
	11	2,30	Ret.	Neg.	168	40	43
	12	1,30	Ret.	Lig. Posit.	200	11	26
	13	1,30	Ret.	Neg.	158	12	39
Hepatitis crónica agresiva	14	1	Ret.	Neg.	181	10	27
	15	4	Ret.	Neg.	200	10	30
	16	2,30	Ret.	Neg.	177	11	50
	17	3	Ret.	Neg.	150	11	20
	18	1	Ret.	Neg.	366	11	20
	19	2	Ret.	Neg.	190	10	43
	20	4	Ret.	Neg.	361	11	32
	21	4	Ret.	Neg.	251	12	27
	22	4	Ret.	Neg.	210	12	36
*Prom. controles		2,17	—	—	180	15	37
Valor Norm.		1-5	Ret.	Neg.	150-350	10-30	24-58

* Promedio. controles.

CUADRO II

PRUEBA DE DISPONIBILIDAD DEL FACTOR 3 PLAQUETARIO EN LOS PACIENTES CON HEPATOPATIAS CRONICAS

Diagnóstico	Plasma rico plaquetas	Control	Control	Paciente	Paciente
	Plasma pobre plaquetas	Control	Paciente	Control	Paciente
Cirrosis Portal	1	26	28	31	38
	2	23	24	25	26
	3	24	25	28	30
	4	25	24	41	42
Cirrosis posnecrótica	5	24	25	36	51
	6	27	23	33	34
	7	26	29	29	28
	8	26	26	27	29
	9	20	20	28	38
Fibrosis hepática	10	24	25	37	42
	11	23	24	38	48
	12	25	24	26	25
	13	25	26	27	26
Hepatitis crónica agresiva	14	27	28	30	28
	15	25	26	26	27
	16	25	26	27	28
	17	24	25	24	24
	18	25	24	26	24
	19	27	29	30	30
	20	26	27	27	25
21	23	24	24	25	
22	23	23	22	23	

Nota: Los valores se expresan en segundos.

CUADRO III

PRUEBA DE DISPONIBILIDAD DEL FACTOR 3 PLAQUETARIO EN LOS CONTROLES

	Plasma rico plaquetas	Control	Control	Paciente	Paciente
	Plasma pobre plaquetas	Control	Paciente	Control	Paciente
1		36	36	37	36
2		38	39	40	41
3		48	46	46	49
4		51	49	49	50
5		50	49	49	50
6		47	49	50	49
7		50	49	50	50
8		24	24	25	25
9		29	29	30	31
10		30	32	31	33
11		29	30	32	31
12		25	24	26	25
13		29	29	26	27
14		27	28	29	29
15		31	32	31	31
16		24	24	25	25
17		30	28	28	30
18		29	29	26	26
19		24	25	24	24
20		26	27	25	26

Nota: Los resultados se expresan en segundos.

CUADRO IV

PRUEBA DE DISPONIBILIDAD DEL FACTOR 3 PLAQUETARIO, DE SEIS PACIENTES CON HEPATOPATIAS CRONICAS ANTES Y DESPUES DE EXPONER EL PRPP A CONGELACION Y DESCONGELACION SUCESIVAS

Paciente	Plasma rico plaquetas	Control	Control	Paciente	Paciente
	Plasma pobre plaquetas	Control	Paciente	Control	Paciente
3	INICIAL	24	25	28	30
	después de congelación-descongelación	21	22	22	23
4	INICIAL	25	24	41	42
	después de congelación-descongelación	21	22	22	21
5	INICIAL	24	25	36	51
	después de congelación-descongelación	22	23	23	22
6	INICIAL	27	28	33	34
	después de congelación-descongelación	23	22	24	24
9	INICIAL	20	20	28	38
	después de congelación-descongelación	22	21	23	24
10	INICIAL	24	25	37	42
	después de congelación-descongelación	20	20	21	22

CUADRO V

ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS FUNCIONES HEPATICAS Y PLAQUETARIAS DE LOS PACIENTES CON HEMATOPATIAS CRONICAS

Diagnóstico	Estudio función hepática				Pruebas anormales en la función plaquetaria
	Paciente	P. Floc.	TGP (Unidad)	Bromo (%)	
Cirrosis portal	1	+	40	46	PDfp 3 + trombocitopenia
	2	—	23	4	P. Lazo
	3	+	20	13,5	PDfp 3
	4	+	29	14,2	PDfp 3 + trombocitopenia
Cirrosis posnecrótica	5	+	19	19	PDfp 3
	6	—	11	5	PDfp 3 + trombocitopenia
	7	+	29	1,6	Normal
	8	—	18	22,6	Trombocitopenia
	9	+	35	25	PDfp 3 + Coag. Irret. + trombocitopenia
Fibrosis hepática	10	—	7	2	PDfp 3
	11	—	19	4,2	PDfp 3 + ADP
	12	—	23	5	P. Lazo
	13	—	10	4	Normal
Hepatitis crónica agresiva	14	—	15	1,3	Normal
	15	—	35	4,2	Normal
	16	+	300	—	Normal
	17	—	10	4	Adhesividad
	18	+	28	6	Adhesividad
	19	+	34	3	Normal
	20	—	26	11,5	Normal
	21	+	46	13,5	Normal
22	—	12	2,6	Normal	

DISCUSION

Las manifestaciones hemorrágicas forman, con gran frecuencia, parte del cuadro clínico de los pacientes con hepatopatías crónicas y constituyen una de sus principales causas de muerte.

La fisiopatología de estos sangramientos es compleja y aunque se acepta que el factor mecánico que origina la hipertensión portal es en ocasiones el más importante, también las alteraciones de la coagulación intervienen en su origen.

Se concede especial interés a las deficiencias de los factores plasmáticos por falta de síntesis y por consumo exagerado; al aumento de la actividad fibrinolítica por exceso de activadores o por disminución de inhibidores; a la trombocitopenia y a la presencia de anticoagulantes circulantes.

En los estudios de la función plaquetaria se han obtenido en ocasiones resultados poco significativos.

En nuestra investigación encontramos que la función plaquetaria se encuentra alterada, especialmente en los pacientes con cirrosis hepática.

El TS fue normal en todos los casos, y se consideró que los resultados disímiles informados, obedecen a su poca sensibilidad y causas de error. La PL positiva en dos pacientes se explica por aumento de la fragilidad vascular, al encontrar el resto del estudio dentro de límites normales.

La AP inducida por el ADP resultó patológica en un paciente con fibrosis hepática, quien mostró niveles normales de PDF en el suero, no se pudo comprobar en este caso lo planteado por *Duncar* y *Thomas* que atribuyen la anomalía de la AP a un exceso de PDF.

La PDfp 3 estuvo alterada en ocho pacientes, defecto que ha sido señalado por otros autores.

La corrección de la anomalía después

de exponer el PRP a la congelación y descongelación bruscas, demuestra que existe una alteración en la reacción de liberación y no un déficit de fosfolípidos intraplaquetarios, como se ha descrito en otras afecciones congénitas y adquiridas.

Estos criterios se ajustan a los de *Sack* y *Brons*, que encontraron estos fosfolípidos en cantidades normales después de exponer las plaquetas a ondas ultrasónicas y al estudiarlas por cromatografía respectivamente.

Los estudios de *Horowitz* incubando el PRP de individuos normales con gammaglobulinas de cirróticos, los trabajos de *Sack* y el método de congelación y descongelación empleados por nosotros, permiten plantear la hipótesis de que la alteración en la liberación del factor plaquetario 3 se debe a la formación de un revestimiento proteico alrededor de la membrana plaquetaria, el cual crea inhibición en la reacción de liberación que desaparecen al eliminar la "capa proteica" por medios físicos.

Según otros autores la disproteinemia puede explicar también la alteración en la retracción del coágulo encontrado en dos de nuestros pacientes.

Esta disfunción plaquetaria puede catalogarse como una trombopatía trombopática adquirida.

El estudio comparativo entre las funciones hepáticas y plaquetarias, muestran la importante relación existente en los resultados de la retención de la bromosulfaleína, las pruebas de floculación y la PDfp 3, en los casos de cirrosis hepática, no así en los casos con fibrosis hepáticas y hepatitis crónica agresiva. Para explicarnos estos hallazgos pensamos que es necesario que se produzca un grado de insuficiencia hepática capaz de originar la disproteinemia, para inhibir la reacción de liberación plaquetaria y a la vez se manifieste en los estudios de la función hepática.

SUMMARY

Fábregas Rodríguez, A., et al. *Platelet function in chronic hepatopathies*. Rev Cub Med 17: 3, 1978.

Platelet function was studied in 22 patients with chronic hepatopathies. Platelet factor 3 availability test yielded the most disturbed results mainly in patients with cirrhosis of liver. Normal values were obtained following the exposure of plasma rich in platelets obtained from patients to sudden freezing and defreezing in order to destroy platelets through physical means. It was suggested a disturbance of the platelet releasing reaction rather than a deficit of platelet phospholipids. The analysis of results of platelet and hepatic function disclosed an interrelationship among bromsulphalein test, flocculation tests and PDfp 3 in cirrhotic patients rather than in patients with hepatic fibrosis and aggressive chronic hepatitis.

RESUME

Fábregas Rodríguez, A. et al. *Fonction plaquettaire dans les hépatopathies chroniques*. Rev Cub Med 17: 3, 1978.

Les auteurs rapportent les résultats de l'étude de la fonction plaquettaire, réalisée chez 22 patients ayant des hépatopathies chroniques. L'épreuve de disponibilité du facteur plaquettaire 3 a été l'épreuve la plus altérée, surtout chez des patients porteurs de cirrhose hépatique. Des valeurs normales ont été obtenues lorsque le plasma des patients, riche en plaquettes, a été soumis à la congélation et à la décongélation brusques, afin de détruire les plaquettes par des moyens physiques. Ils signalent qu'il existe des altérations dans la réaction de libération plaquettaire et non un déficit de phospholipides plaquettaires. En conclusion, ils signalent que l'analyse des résultats des fonctions plaquettaires et hépatiques a montré un rapport entre la bromsulphaléine, les épreuves de flocculation et l'épreuve de disponibilité du facteur plaquettaire 3 chez les patients avec cirrhose, et non pas chez les patients atteints de fibrose hépatique et d'hépatite chronique agressive.

PESIOME

iaóperac PoAPIrec, A. *m f íp.* ÌjjaKeTapHa;ì npa xpo-
HUHeCKOíi renaTonaTüfl. Rev Cub Med 171 3, 1978

ílpe^cTa^JifleTca aH\$opMamiH oó iiccjie,noBa;im miaKeTapHoíi (pyHKiimi, flocciefiOBaHM, npoBejéHHOM Ha 22 narneHTax C @iarH030M xpoHiwec KOíi renaTonaTHü. Iipoóa Ha *najumne* 3epo ruiaKeTapHoro <|)aKTopa da Jia W3MeHHiiBoíi h, **npexne Bcero**, y naiweHTOB c itxpp030M ne^eHK;- *óujui* nojiyqeHü HopManBHue 3Ha^eHiiH nocjie Toro KaK oómiLHaH iuia- KeTapHan ruia3Ma *óujia* pe3K0 3aMopocceHa a pa3Mopo;iceHa c iiejibio 3HHeBKoro pa3pymeHaH ruaKeT. IloOTspKHbaeTCH, **to cymecTByioT** — ajiLTepaiiia b **peaKiiyH** imaKeTapHoro **BHCBOOKceHUH**, a **He ne&miit- ruaKeTapHux (JiocámamifioB. JlejieTcn 3ajunoTeHae**, hto aHa/ai3 pe - 3yjiéTaTOB njaKeTapHux ;iyHKiiim h cbyHKuzii neMeHH noitasaji na cbh3L Mew ópOM0cyju4)fajieJiHOM, npoóaMH (J.LOKyjumflii a K&p 3 y naixaeH TOB C tyipp030M, B TO BpeMH KaK fleJIO OÓCTOUT HKane B CJiy^afDC — 2>ndpo3H ne^enii a arpecctiBHcro **Bocaaen&fi ne^ieHa.**

BIBLIOGRAFIA

1. *Ciscar, F Ferreras, P.* Diagnóstico hemato- lógico. Laboratorio y Clínica. 3ra. edición. Vol. II: Editorial Jims. Barcelona, España. 1972.
2. *Según, B. H.* Homeostatic regulation of fibrinolytic system Abst. Vol. XIII: Inst. Coag. of Hemat. Munich, 1970.
3. *Raby, C.* Hemorragia y trombosis. Editorial Toray-Masson S. A. Primera Edición. Barcelona, España. 1968.
4. *Davidson, F. B Wells, T. S.* Diagnóstico clínico por el laboratorio. Primera Edición Revolucionaria. La Habana, 1971.
5. *Popper, H.; Schaffner, F.* Progresos en patología hepática. Editorial Científico-Médica, p. 75. Barcelona, 1967.
6. *Losada, J.; Paz, E.* Alteraciones de la coagulación en la cirrosis hepática. Rev Cub Med 13: 131, 1974.
7. *Ríos Mozo, M. y otros.* Trastornos de la coagulación en la cirrosis hepática. Rev Clin Esp 10: 21, 1968.
8. *Wintrobe, M. M.* Hematología clínica. Primera edición revolucionaria. La Habana, 1971.
9. *Stefanini, M.; Dameshek, W.* Enfermedades hemorrágicas. Segunda edición. Editorial Científico-Médica. Barcelona, 1966.
10. *Donner, L.; Setka, J.* Blood coagulation in cirrhosis of the liver. Blood 23: 856, 1964.
11. *Flalen, A. Nilsson, I. M.* Coagulation studies in liver disease. Thromb Diath Haemorrh 10: 317, 1964.
12. *Kuffer, H. G. et al.* Statistical correlation of liver function tests with coagulation factor deficiency in Laennec's cirrhosis. Thromb Diath Haemorrh 10: 317, 1964.
13. *Bergstrom, K. et al.* Studies on the plasma fibrinolytic activity in a case of liver cirrhosis. Acta Hematol 27: 1, 1962.
14. *Fernández Mjrabal, J. y otros.* Deficiencias del factor XIII. Informe preliminar. Rev Cub Med 7: 11, 1968.
15. *Ivy, A. C. et al.* The bleeding tendency in jaundice. Surg Gynec Obstet 60: 781, 1935.
16. *Budtz-Olsen, O. E.* Clot retraction. Oxford Black Well Scientific Publications, 1951.
17. *Brecher, G.; Cronkite, E. P.* Morphology and enumeration of human blood platelets. J Appl Physiol 3: 365, 1950.
18. *Born, G. V. R.; Cross, M. J.* The aggregation of blood platelets. J Physiol 168: 178, 1963.
19. *Borchgrevink, C. P.* Method for measuring platelet

- adhesiveness in vivo. *Acta Med Scand* 168: 175, 1960.
20. *Hardisty, R. M.; Hutton, R. A.* Platelet aggregation and the availability of platelet factor 3. *Br J Haematol* 11: 51, 1964.
 21. *Merskey, C. et al.* Quantitative estimation of split products of fibrinogen in human serum. Relation to diagnosis and treatment. *Blood* 28: 1, 1966.
 22. *Fernández, O. y otros.* Disfunción plaquetaria en el mieloma múltiple. Trabajo presentado en el XII Congreso Nacional de Medicina Interna. La Habana, Cuba, 1973.
 23. *Rapaport, S. I. et al.* Plasma clotting factors in chronic hepatocellular disease. *New Engl J Med* 263: 278, 1960.
 24. *Marcus, A. J.; Zucker, M. B.* The physiology of blood platelets. *Gruñe & Stratton*. New York, 1965.
 25. *Finkbiner, R. B., et al.* Coagulation defects in liver disease and response to transfusion during surgery. *Am J Med* 26: 199, 1959.
 26. *Lys, P. V.* Current concepts on the causes of hemorrhagic syndrome in liver cirrhosis. *Klin Med* 52: 22, 1974.
 27. *Fletcher, A. P., et al.* Abnormal plasminogen plasmin system activity (fibrinolysis in patient with hepatic cirrhosis): its cause and consequences. *J Clin Invest* 43: 681, 1964.
 28. *Thomas, P. D., et al.* Platelet aggregation in patients with Laennec's cirrhosis of the liver. *New Engl J Med* 276: 1344, 1967.
 29. *De Nicola, P.; Soardl, P.* Fibrinolysis in liver disease study of 109 cases by means of the fibrin plate method. *Throm Diath Haemorrh* 2: 290, 1958.
 30. *Levrat, M.; Truchot, R.* Role of thrombopenia in hemorrhages in liver cirrhosis. *Arch Mal Appart Digest* 51: 1394, 1962.
 31. *Alkjasig, N. et al.* Pathogenesis of coagulation defect developing during pathological plasma proteolytic (fibrinolytic) states II. Significance of mechanism and consequences of defective fibrin polymerization. *J Clin Invest* 41: 917, 1962.
 32. *Breeding, K.* Hämorrhagische Diathese bei Lebererkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Thrombozytenfunktion. *Acta Haematol* 27: 1, 1962.
 33. *Breeding, K.; Burk, K. H.* Zur Klinik der thrombozytenfunktionsstörungen unter besonderer Berücksichtigung der Ausbreitungsfähigkeit der Thrombozyten an silikotierten Glasflächen. *Thromb Diath Haemorrh* 9: 525, 1963.
 34. *Manderl, E. E.; Lazerson, J.* Thromboasthenia in liver disease. *New Engl J Med* 265: 56, 1961.
 35. *Sack, E. y otros.* Las plaquetas en la cirrosis hepática. *Sangre* 15: 369, 1970.
 36. *Weiss, H. J.; Eichelberger, J. W.* Secondary thrombocytopathia platelet factor 3 in various disease states. *Arch Int Med* 112: 827, 1963.
 37. *Weiss, H. J.; Rogers, J.* Thrombocytopathia due to abnormalities in platelet release reaction. Studies on six unrelated patients. *Blood* 39: 187, 1972.
 38. *Holsen, H.; Weiss, H. J.* Further evidence for a deficient storage pool of Adenine nucleotides in platelets from some patients with thrombocytopathia "storage pool disease". *Blood* 39: 197, 1972.
 39. *Brons, K.; Gormsen, J.* Studies on platelet factor 3 activity. *Scand J Haemat* 5: 300, 1968.
 40. *Horowitz, H. I. et al.* Defective ADP-induced platelet factor 3 activation in uremia. *Blood* 30: 331, 1967.