

La función plaquetaria en la hemoglobinuria paroxística nocturna

Por los Dres.:

DOLORES SUAREZ*, DELFINA ALMAGRO**, PORFIRIO HERNANDEZ*** y JOSE F. CORRAL****

Suárez, D. y otros. *La función plaquetaria en la hemoglobinuria paroxística nocturna*. Rev Cub Med 20: 1, 1981.

Se estudió la función plaquetaria en 14 pacientes con HPN; 9 de ellos se encontraban en crisis y 5 en la fase crónica estable de la enfermedad. El 77,7% de los casos en crisis presentaron alguna alteración de la función plaquetaria. En los casos que se hallaban en la fase estable de la enfermedad no se encontró ningún trastorno funcional plaquetario. La alteración más frecuentemente encontrada fue la ausencia de agregación plaquetaria con epinefrina y colágeno. Se sugiere la posibilidad de que estos trastornos funcionales estén relacionados con una alteración de las membranas en una población plaquetaria patológica.

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad adquirida de evolución crónica y poco frecuente, aunque en los últimos años se han informado un mayor número de casos.^{1,3} Se acepta en general que esta enfermedad es el resultado de la emergencia en la médula ósea de un clono de células anormales presumiblemente posterior a una mutación genética.⁴

Recientemente se ha propuesto la inclusión de la HPN en el grupo de los desórdenes mieloproliferativos por su relación con la anemia aplásica, las leucemias de tipo mieloide y la mielofibrosis.^{5,7}

La frecuencia de los fenómenos trombóticos en esta enfermedad —los que constituyen la

causa más frecuente de muerte^{8,9} ha determinado la realización de estudios tratando de relacionar las alteraciones de la coagulación con el mecanismo de la hemolisis.^{1,10}

El hallazgo de aumento de factores plasmáticos de la coagulación, aumento de la lisis eritrocitaria y aumento de la generación de tromblina ha sugerido que en la HPN existe un estado de hipercoagulabilidad.^{12,11-13} Sin embargo, la función plaquetaria no ha sido suficientemente estudiada y los trabajos publicados son escasos y con resultados variables y contradictorios.^{1,12}

El objetivo de este trabajo es describir el estudio de la función plaquetaria en un grupo de pacientes con HPN en relación con los periodos de estabilidad o crisis de esta enfermedad.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 14 pacientes con HPN. Las edades fluctuaron entre 25 y 75

* Especialista de I grado en hematología.

** Médico especialista. Clínica de adultos.

*** Médico especialista. Jefe del departamento de coagulación, IHI.

**** Director del IHI.

CUADRO

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON ALTERACION DE LA FUNCION PLAQUETARIA

Caso	Tiempo de sangramiento (min.)	Adhesividad plaquetaria (%)	Disponibilidad del F3P		ADP (%)	Agregación plaquetaria	
			VVR (seg.)	Hardisty		Epinefrina (%)	Colágeno (%)
1	4,15	64	30	Normal	No agrega	81	No agrega
2	4	39	19	Normal	76	No agrega	72
3	4	62	20	Normal	64	No agrega	No agrega
4	3	30	18	Normal	87	No agrega	No agrega
5	3,45	26	21	Normal	84	No agrega	No agrega
6	3	31	29	Anormal	81	12	No agrega
9	4	47	—	Anormal	94	88	—
Valores normales	1-5	24-68	17-23	Normal	> 66	> 63	> 80

VVR = Veneno de Víbora Russell.

años. Ocho pertenecían al sexo femenino y seis al masculino. El diagnóstico se estableció en todos los casos de acuerdo con el resultado de las pruebas de Ham, Crosby, sacarosa e insulina.¹⁴ Se consideraron en crisis los pacientes que presentaron una agudización de la anemia con aumento de la hemolisis y hemoglobinuria.

Los exámenes hemáticos habituales se realizaron con las técnicas convencionales.¹⁴

El estudio de la función plaquetaria consistió en tiempo de sangramiento;¹⁵ la retención de las plaquetas a las perlas de vidrio se realizó por el método de Salzman;¹⁰ la disponibilidad del factor 3 plaquetario (F3P) fue medida por dos métodos diferentes.^{17,18} La agregación plaquetaria fue estudiada por el método de Born¹¹ y O'Brien¹² en un agregómetro EEL. La agregación plaquetaria fue inducida por ADP (2 µg), epinefrina (5 µg) y 0,1 ml de una preparación de colágeno obtenida según la técnica de Hovig;²¹ se utilizó 1 ml de plasma rico en plaquetas, la cifra de plaquetas fue ajustada a $200 \times 10^9/l$: El grado de agregación fue determinado según Weiss y Rogers.²

RESULTADOS

En el momento de realizar el estudio, nueve casos se encontraban en crisis y se les había iniciado el tratamiento con anabólicos, dextrán de alto peso molecular y esferoides.

Siete casos en crisis presentaron alguna alteración de la función plaquetaria.

El cuadro muestra el estudio de estos pacientes; en seis se observaron alteraciones significativas de la agregación plaquetaria. El caso 1 mostró trastornos en la agregación plaquetaria con ADP y colágeno, así como en la disponibilidad del F3P; en el caso 2 se encontró una agregación plaquetaria a la epinefrina anormal y en los casos 3, 4, 5 y 6 se observaron alteraciones de la agregación plaquetaria con epinefrina y colágeno; este último paciente mostró también anomalía de la disponibilidad del F3P por los dos métodos utilizados. Las figuras 1, 2, 3 y 4 muestran los estudios de la agregación plaquetaria de los casos 2, 4, 5 y 6. En el caso 9 se observó que la disponibilidad del F3P por el método de Hardisty era anormal. En los pacientes que no se encontraban en crisis

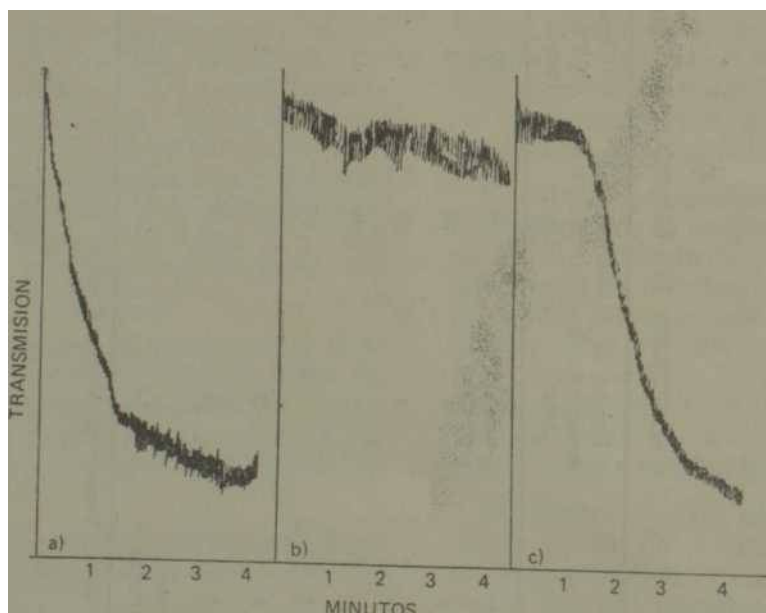


Figura 1. Caso 2. Agregación plaquetaria inducida por-
a) ADP b) Epinefrina c) Colágeno

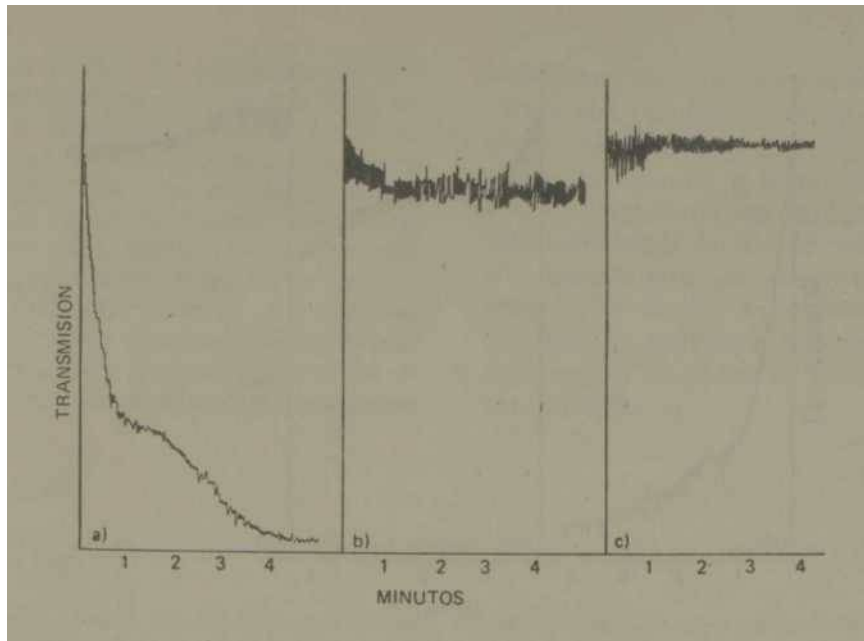


Figura 2. Caso 4. Agregación plaquetaria inducida por:
 a) ADP b) Epinefrina c) Colágeno

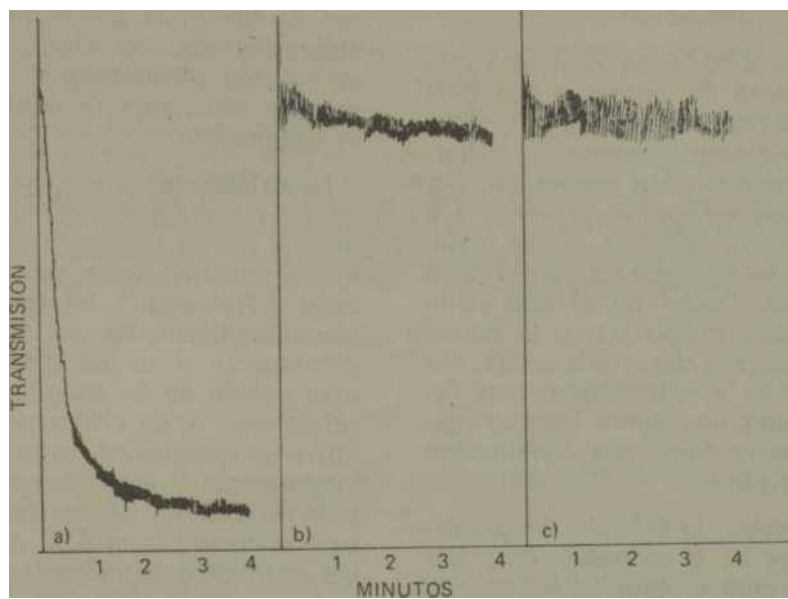


Figura 3. Caso 5. Agregación plaquetaria inducida por:
 a) ADP b) Epinefrina c) Colágeno

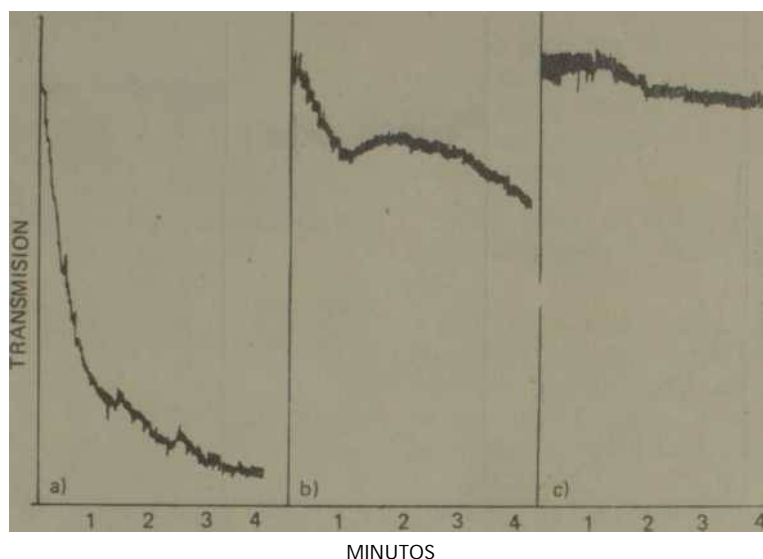


Figura 4. Caso 6. Agregación plaquetaria inducida por:
a) ADP b) Epinefrina c) Colágeno

no se halló alteración de la función plaquetaria.

DISCUSION

En nuestro estudio se demostró que un gran número de pacientes con HPN en crisis (77,7%) presentaron alteraciones de la función plaquetaria. El hallazgo más frecuentemente encontrado fue la ausencia de agregación plaquetaria a la epinefrina y al colágeno. Estos resultados están en desacuerdo con el caso informado por *Dacie*¹ en el cual halló hiperagregación plaquetaria a la epinefrina y al colágeno durante la crisis. Sin embargo, otros investigadores han demostrado tanto una ligera hiperagregación plaquetaria como una disminución de la agregación.¹²

Debe ser valorado el hecho de que estos pacientes se encontraban bajo tratamiento durante el estudio. Se conoce que el dextrán puede modificar la adhesividad plaquetaria,^{23,24} la agregación con ADP²³ y la liberación del F3P.²⁸ Tres de nuestros casos mostraron trastornos en la disponibilidad del F3P y no es posible descartar de manera absoluta que esta alteración sea consecuencia del tratamiento. Sin embargo, ninguno de

nuestros pacientes mostró alteración de la adhesividad plaquetaria y sólo uno de ellos presentó agregación plaquetaria con ADP anormal, por lo que podría considerarse que las alteraciones de la agregación plaquetaria encontradas no estaban directamente relacionadas con el tratamiento.

La existencia de una agregación plaquetaria disminuida no está en contradicción con la tendencia a la trombosis que presentan estos enfermos. *Ftozen-berg* y *Holowsev*²¹¹ informaron que las plaquetas incubadas con ADP agregaban pobremente si se les añadía más ADP; este estado se ha denominado "estado refractario" y ha sido observado, entre otras situaciones, durante la hemólisis intravascular.²⁷ Probablemente este "estado refractario" en pacientes con HPN, esté iniciado por el ADP procedente de los eritrocitos hemolizados.

En la HPN se ha demostrado que las plaquetas —al igual que los eritrocitos— pueden lisarse *in vitro* en presencia de suero acidificado. Estas plaquetas formarían parte de una población especial con mayor sensibilidad a la lisis con suero acidificado,^{28,29} con un comportamiento muy similar al de los hematíes,

donde se plantea la existencia de distintas poblaciones con sensibilidad diferente a la hemólisis ácida. Sobre la base de estos datos podría plantearse la existencia de una alteración en la membrana de las plaquetas similar a la de los hematíes, que provocaría los trastornos funcionales plaquetarios encontrados. Esta alteración de la membrana se produciría en una población plaquetaria anormal, que al igual que la eritrocitaria, puede aumentar en unas ocasiones

y disminuir en otras y se puede correlacionar con resultados anormales o normales, según sea la población predominante: la alterada o la normal. La población plaquetaria anormal podría estar más aumentada en los periodos de crisis, como ocurre con la eritrocitaria. La elevada frecuencia de alteraciones funcionales plaquetarias encontradas por nosotros en los casos en crisis apoyaría este criterio.

SUMMARY

Suárez, D. et al. *Platelet Function in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*. Rev Cub Med 20: 1, 1981.

Platelet function was studied in 14 patients with PNH; 9 of them were in crisis and 5 in the chronic stable stage of the disease. 77.7% of cases in crisis showed some alteration in platelet function. No functional platelet disorders were encountered in patients in the stable stage of the disease. The most usually encountered alteration was platelet aggregation with epinephrine and collagen. The authors suggest the possibility that these disorders in platelet function may be related to some membrane alteration in a pathological platelet population.

RESUME «

Suárez, D. et al. *La fonction plaquettaire dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne*. Rev Cub Med 20: 1, 1981.

La fonction plaquettaire est étudiée chez 14 patients avec hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN), dont 9 étaient en crise et 5 dans la phase chronique stable de la maladie. 77,7% des cas en crise ont présenté une certaine altération de la fonction plaquettaire. Les malades qui étaient dans la phase stable de la maladie ne présentaient aucun trouble fonctionnel plaquettaire. L'altération la plus fréquente a été l'absence d'agrégation plaquettaire avec épinéphrine et collagène. On suggère la possibilité que ces troubles fonctionnels soient liés à une altération des membranes dans une population plaquettaire pathologique.

Pt3UvIL

Cyapex, A. B. np. ivicüceTupHaa WHIOIM opa HOMHOV napoKCna ManfeHok reMor-jioOHHypua. ,.v Cub ;.o' ?o: i, 19"-i-

bbW0 ucuienoBuHK ruidKeTapHtie liyKKiüifl y 14 naimeHTOB c HUT, 9 H33thx nau.eHTOB Obuia b kph3bchom coctohhhh h o HMejm ycTOB qiiBvno xpoHMMecKyB cpa3y 3aC0JieBaHBfl. 77.7% naimeHTOB b kph3hc hom COCTOHH0H uMejia KaKoe-JiuOo Hapyx-eHHe njiaKeTapHOÉ JyHKUM y nauMtíHTOB c ycTO^mBOfi aja30K 3aóojieBaHHH He Ohuio 00Hapy&eH0 HMKaKoro ruiaKeTapHoro \$yHKnoHajibHoro HapyieHaH. CaMiiM nãc - tum oOHapyxeHHiiM HapyineHueM Obuin OTcyTCTBue njiaKeTapHOii. cea ™c aS&HOM » KOJiareHOM. npeiDOjioraerc», ito SM «raxino HajBbHue HapymennH HaxojDiTCfl b cbhsh c nopamemeia Mescpam _ y r.anueHTOB, HMeoiuix njiaKeTapHyiD naTOJioriuo.

BIBLIOGRAFIA

1. *Dacie, J. V.* The hemolytic anaemias. Part 4, 2nd ed., p. 1128, J. A. Churchill Ltd, London, 1967.
2. *Charache, S.* Prolonged survival in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 33: 6, 1969.
3. *Gluckman, E.* Hemoglobinurie nocturne paroxystique. En: Dreyfus, B. *Le Sang*, p. 196, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1971.
4. *Hartmann, R. C.; A. S. Arnold.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a clonal disorder. *Ann Rev Med* 28: 187, 1967.
5. *Daneshk, W.* Foreword and a proposal for considering paroxysmal nocturnal hemoglobinuria PNH as a "candidate" myeloproliferative disorder. *Blood* 33: 263, 1969.
6. *Holden, D.; N. Lichtman.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with acute leukemia. *Blood* 23: 283, 1969.
7. *Lewis, S. H.; J. V. Dacie.* The aplastic anaemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome. *Br J Haematol* 13: 326, 1967.
8. *Peytremann, R. et al.* Thrombosis In paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with particular reference to Progressive diffuse hepatic venous thrombosis. *Ser Haematol* 5: 115, 1972.
9. *Hernández, P. y colaboradores.* Síndrome de Budd Chiari como complicación de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Rev Cub Med* 15: 541, 1976.
10. *Crosby, W. H.; W. Pameshek.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the mechanism of hemolysis and its relation to the coagulation mechanism. *Blood* 5: 822, 1950.
11. *Crosby, W. H.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: relation of the clinical manifestation to underlying pathogenic mechanisms. *Blood* 8: 769, 1953.
12. *Raich, S. A. y colaboradores.* Los factores de la hemostasia en la hemoglobinuria paroxística nocturna. El estudio seriado de cinco casos. *Sangre* 18: 489, 1973.
13. *Newcomb, T. F; P. H. Gardner.* Thrombin generation in PNH. *Br J Haematol* 9: 84, 1963.
14. *Dacie, J. V.; S. M. Lewis.* Practical haematology Fifth ed., p 304, Churchill, Livingstone, London, 1975
15. *Ivy, A. C. et al.* The standardization of certain factors in the cutaneous "venostasis" bleeding time technique. *J Lab Clin Med* 26: 1812, 1941.
16. *Salzman, E. W.* Measurement of platelet adhesiveness: a simple "in vitro" technique demonstrating an abnormality in Von Willebrand's disease. *J Lab Clin Med* 22: 724, 1963.
17. *Hardisty, R. H.; R. A. Hutton.* The kaolin clotting time of platelet rich plasma: A test of platelet factor 3 availability. *Br J Haematol* 11: 258, 1965.
18. *Spaet, T. H.; J. Cintron.* Studies on platelet factor 3 availability. *Br J Haematol* 11: 269, 1965.
19. *Born, G. V. R.; M. J. Cross.* The aggregation of blood platelets. *J Physiol (London)* 168: 178, 1953.
20. *O'Brien, J. R.* Platelet aggregation. II. Some results from a new method of study. *J Clin Pathol* 15: 542, 1962.
21. *Hovig, J.* Aggregation rabbit blood platelet produced "in vitro" by saline extract of tendons. *Thromb Diath Haemorrh* 9: 248, 1963.
22. *Weiss, H. J.; J. Rogers.* Thrombocytopeny due to abnormalities in platelets release reaction. Studies on six unrelated patients. *Blood* 39: 248, 1963.
23. *Bennett, P. N. et al.* Effects of dextran infusion on the adhesiveness of human blood-platelets. *Lancet* 2: 1001, 1966.
24. *Bygdeman, S.; R. Eliasson.* Effect of dextran in vitro on the adenosine diphosphate induced adhesiveness of human blood platelets. *Thromb Diath Haemorrh* 15: 436, 1966.
25. *Ewald, R. A. et al.* The effect of dextran on platelet factor 3 activity. In vitro and In vivo studies. *Transfusion* 5: 109, 1965.
26. *Rozenberg, M. C.; H. Holmsen.* Adenine nucleotide metabolism of blood platelet. IV. Platelet aggregation response to exogenous ATP and ADP. *Biochim Biophys Acta* 157: 280, 1968.
27. *Busfield, D.; E. G. Tomich.* Acute intravascular hemolysis and platelet behavior. *Nature* 218: 696, 1968.
28. *Aster, R. H.; S. E. Enright.* Platelet and granulocyte membrane defect in PNH Usefulness for the detection of platelet antibodies. *J Clin Invest* 48: 1119, 1969.
29. *Crosby, W. H.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria plasma factors of the hemolytic System. *Blood* 8: 444, 1953.

Recibido: noviembre 16, 1979.

Aprobado: diciembre 20, 1979.

Dra. *Dolores Suárez*
 Inst. de Hematología e Inmunología
 Apartado 8070, Habana 8.