

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA

Función plaquetaria en la policitemia vera

Por los Dres.:

D. ALMAGRO*, J. FERNANDEZ', Y. GARCIA' y J. F. CORRAL*

Almagro, D. y otros. *Función plaquetaria en la policitemia vera*. Rev Cub Med 20: 3, 1981.

La función plaquetaria fue estudiada en 18 pacientes con policitemia vera en diferentes estadios evolutivos. El 27,7% de los casos presentaron episodios trombóticos y el 16,6% hemorrágicos. El trastorno más frecuentemente encontrado fue la alteración de la agregación plaquetaria a la epinefrina. Se encontró algún efecto corrector de este trastorno con el tratamiento mielosupresor. No se observó una correlación significativa entre la disfunción plaquetaria y la cifra de plaquetas, leucocitos, hemoglobina y hematócrito.

En la policitemia vera, como ocurre con otras enfermedades que forman parte de los síndromes mieloproliferativos, son frecuentes las complicaciones trombóticas y hemorrágicas, con una incidencia según los diferentes autores, para las primeras entre 14 y 63% y las segundas entre 15 y 35%.^{1,2} Las causas de estas complicaciones han sido atribuidas a diferentes factores que incluyen entre otros, la hipervolemia con una masa eritrocitaria aumentada, estasis vascular y aumento del número de plaquetas. Otros autores consideran que la actividad coagulante plaquetaria desempeña una función fundamental en el desencadenamiento de los fenómenos trombóticos o hemorrágicos.

Se han informado múltiples alteraciones de la función plaquetaria en estos pacientes, sin embargo, los resultados de los estudios realizados son variables y en ocasiones contradictorios.^{1,1',15'}

El objetivo de este trabajo es la investigación de la función plaquetaria en pacientes con policitemia vera, su relación con las manifestaciones hemorrágicas o trombóticas, así como las modificaciones provocadas por el tratamiento.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 18 pacientes con policitemia vera, cuyas edades fluctuaron entre 15 y 80 años; 10 pertenecían al sexo masculino y 8 al femenino.

Los criterios diagnósticos fueron los siguientes: poliglobulia verdadera verificada por el estudio isotópico del volumen sanguíneo con Cr⁵¹ y estudio ferrocínético con Fe⁵⁹ exclusión de causas reconocidas de poliglobulia, existencia de hiperplasia mieloide global con predominio eritrocitario y megacariocitario, reacción de Perls negativa en los frotis medulares y la asociación de la poliglobulia en algunos casos de uno o varios de los siguientes elementos: esplenomegalia, leucocitosis con neutrofilia en ausencia de infección y trombocitosis.

El criterio de recaída se basó fundamentalmente en el estudio ferrocínético

* Miembro del Instituto de Hematología e Inmunología.

ccn Fe³⁹, como dato de más valor de hiperactividad eritropoyética medular.⁹ Los pacientes estudiados fueron agrupados de la forma siguiente: un primer grupo de 8 casos que se estudiaron antes del tratamiento mielosupresor, un segundo grupo de 5 casos que respondieron al tratamiento y en el momento del estudio se encontraban en recaída, el tercer grupo está compuesto por 5 pacientes en remisión y el cuarto grupo de 6 casos en remisión, estudiados evolutivamente un año después del estudio inicial.

Los estudios hemáticos habituales se realizaron según *Dacie y Lewis*.⁰

La volemia sanguínea se determinó según *Danohue y colaboradores*¹¹ y el estudio ferrocínético por el método de Hoff y colaboradores modificado.¹²

El estudio de la función plaquetaria consistió en tiempo de sangramiento;¹³ la disponibilidad del factor 3 plaqueta-

rio (F3P) fue medida por dos métodos diferentes.^{14,15} La retención de las plaquetas a las perlas de vidrio se realizó por el método de Salzman.¹⁴ La agregación plaquetaria fue estudiada por el método de Born¹⁷ y O'Brien¹⁸ en un agregómetro EEL. La agregación plaquetaria fue realizada en 1 ml de plasma rico en plaquetas, cuya cifra fue ajustada a 200 x 10¹¹ l plaquetas e inducida por ADP (2 ug), epinefrina (5 ug) y 0,1 ml de una preparación de colágeno obtenida según la técnica de Hovig.¹⁹ El grado de agregación fue determinado por el método de Weiss y Rogers.²⁰

RESULTADOS

En el cuadro I se muestran los resultados de la hemoglobina, hematócrito, leucocitos, plaquetas, estudio isotópico, así como la presencia de trombosis y hemorragia. Cinco pacientes (27,7%) presentaron fenómenos trombóticos y

CUADRO I

RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES HEMATICAS E INCIDENCIAS DE LAS MANIFESTACIONES TROMBOTICAS Y HEMORRAGICAS EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Caso	Sexo	Trombosis	Hemorragia	Hemoglobina (g/dl)	Leucocitos (x10 ⁹ /l)	Plaquetas	hematocrito (%)	VST (10*1)	VSG (ml/kg)	VSP (ml/kg)	DP (min.) (ml/kg)	Fe ⁵⁰
1	M	No	No	19,2	6,2	178	63	60	30	30	44	
2	F	Sí	No	18	20,2	453	62	62,5	37,2	25,3	18	
3	F	No	No	17	13,2	328	60	62,6	37,2	25,3	40	
4	M	No	No	22	8	170	72	112	81	31	34	
5	F	No	Sí	16	8,4	720	60	86	35	40	20	
6	M	No	No	14,6	19	420	47	102	48	54	24	
7	F	No	No	18,2	8,4	224	64	51,2	31,4	19,8	13	
8	M	No	Sí	18	8,4	210	54	54,2	25,5	28,7	50	
9	F	No	No	14	5,9	201	40	59,1	21,5	37,6	105	
10	F	No	No	14,5	10,9	212	48	53,3	24,5	28,8	60	
11	M	No	No	15,2	6,3	217	50	—	—	—	54	
12	M	No	No	16	9,6	154	52	—	—	—	77	
13	F	No	No	11,4	9,2	210	37	52,7	15,8	36,9	66	
14	M	Sí	Si-	15	10,1	293	54	78,6	40,4	37,6	29	
15	F	Sí	No	17,8	9	336	51	54	28	26	41	
16	M	Sí	No	13,8	14,2	317	46	76,7	29,4	47,2	50	
17	M	Sí	No	16	11,6	406	57	24,4	21,6	45	26	
18	M	No	No	16,2	8	266	58	—	—	—	46	
Valores normales:			M: ± F: ±	15,3 5- 10 0,9 13,4 0,8	150-350	M: 40-54 37-47 F:	M: F: 50-71 46-81	M: 21-31 20-27	F: M: 34-42 26-48	F: 60-120		

CUADRO II

RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LA FUNCION PLAQUETARIA DE LOS PACIENTES DEL GRUPO I

Caso	Tiempo de sangramiento (min.)	Adhesividad plaquetaria (%)	Hardisty	Disponibilidad del F3P VVR (seg.)	Agregación plaquetaria ADP (%)	Agregación plaquetaria Epinefrina (%)	Colágeno (%)	Plaquetas (10 ⁹ /l)
1	3	75	Normal	—	No agrega	No agrega	No agrega	178
2	3.30	63	Normal	—	96	91	99	453
3	2.30	60	—	23	95	80	—	328
4	2.45	52	Normal	—	75	No agrega	—	170
5	3	44	—	30	No agrega	No agrega	No agrega	720
6	4	52	Anormal	32	96	34	No agrega	420
7	2.45	56	Anormal	35	68	31	61	224
8	2.45	51	Normal	17	85	30	77	210
Valores normales	1-5	24-68	Normal	17-23	> 66	> 63	> 60	150-350

VVR: Veneno de Vibora Russell.

tres (16,6%) manifestaciones hemorrágicas.

Los resultados del estudio de función plaquetaria de los pacientes del grupo 1 aparecen en el cuadro II. Seis casos presentaron alguna alteración de la función de las plaquetas. En dos casos no hubo respuesta a ningún agente agregante. Los trastornos de la agregación plaquetaria a la epinefrina fue la alteración más frecuentemente encontrada. Tres casos presentaron disponibilidad del F3P anormal y uno aumento de la adhesividad plaquetaria.

El estudio de los pacientes del grupo 2 se muestra en el cuadro III. Dos casos

presentaron aumento de la adhesividad plaquetaria y uno de ellos disminución ligera de la agregación plaquetaria al ADP y colágeno.

Algunos pacientes considerados en recaída mantenían un volumen globular normal con depuración plasmática acelerada, lo que atribuimos a las flebotomías previas.

El cuadro IV muestra los resultados del estudio de los pacientes del grupo

3. La alteración más frecuente fue el trastorno en la disponibilidad del F3P. La agregación plaquetaria estuvo alterada en sólo 2 casos que presentaron una ligera disminución de la agregación con

CUADRO III

RESULTADO DEL ESTUDIO DE LA FUNCION PLAQUETARIA EN LOS PACIENTES DEL GRUPO 2

Caso	Tiempo de sangramiento (min.)	Adhesividad plaquetaria (%)	Disponibilidad del F3P		Agregación plaquetaria			Plaquetas (10 ⁹ l)
			Hardisty	VVR (seg.)	ADP (%)	Epinefrina (%)	Colágeno (%)	
14	5	72	Normal	—	56	73	40	293
15	3,30	77	Normal	—	98	83	94	386
16	3	37	—	19	91	95	—	317
17	2,45	47	—	21	96	93	—	406
18	4,15	61	Normal	25	83	67	—	266
Valores normales	1-5	24-68	Normal	17-23	> 66	> 63	> 60	150-350

VVR: Veneno de Víbora Russell.

LOS PACIENTES 1

DEL GRUPO 3

CUADRO IV

RESULTADO DEL ESTUDIO DE LA FUNCION PLAQUETARIA DE LOS PACIENTES DEL GRUPO 3

Caso	Tiempo de sangramiento (min.)	Adhesividad plaquetaria (%)	Disponibilidad del F3P		Agregación plaquetaria			Plaquetas (10 ⁹ l)
			Hardisty	VVR (seg.)	ADP (%)	Epinefrina (%)	Colágeno (%)	
9	3,30	53	Normal	20	92	54	—	201
10	3	67	Anormal	26	83	80	—	212
11	3	44	—	26	90	78	—	217
12	4	48	Anormal	33	78	58	—	154
13	1,30	51	Normal	18	83	78	87	210
Valores normales	1-5	24-68	Normal	17-23	> 66	> 63	> 60	150-350

VVR: Veneno de Víbora Russell.

CUADRO V

RESULTADO DEL ESTUDIO DE LA FUNCION PLAQUETARIA DE LOS PACIENTES DEL GRUPO 4

Caso	Tiempo de sangramiento (min)	Adhesividad plaquetaria (%)	Disponibilidad del F3P		ADP (%)	Agregación plaquetaria Epinefrina (%)	Colágeno (%)	Plaquetas (10 ⁹ l)
			Hárdisty	VVR (seg.)				
1	4,30	47	—	28	No agrega	No agrega	No agrega	198
4	4	53	Normal	20	92	79	61	150
9	4	48	Normal	23	91	71	76	174
10	2,30	32	Anormal	26	89	88	84	150
14	4	41	Normal	21	78	No agrega	No agrega	204
15	3,30	48	Normal	23	99	90	87	165
Valores normales	1-5	24-68	Normal	17-23	66>	>63	>60	150-350

VVR: Veneno de Víbora Russell.

epinefrina. No es posible valorar en este grupo la respuesta plaquetaria al colágeno, ya que sólo se realizó en un caso.

Los resultados del estudio de los pacientes del grupo 4 se muestran en el cuadro V. El hallazgo más significativo fue la normalización en 3 casos de la adhesividad plaquetaria. No se observaron variaciones de importancia en la agregación plaquetaria.

El gráfico muestra el estudio de agregación plaquetaria a la epinefrina del caso 4 antes y después del tratamiento.

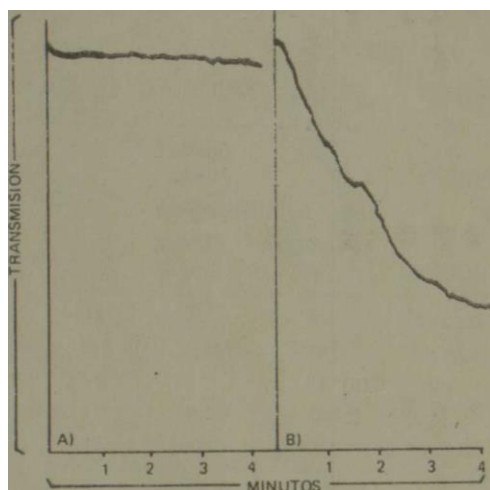


Gráfico. Caso 4: Agregación plaquetaria inducida por epinefrina A) antes del tratamiento. B) después del tratamiento.

DISCUSION

Los episodios trombóticos y hemorrágicos que se presentan con frecuencia durante la policitemia vera, se han tratado de explicar por varios mecanismos: la trombocitosis, elevación de la cifra de eritrocitos, aumento de la viscosidad sanguínea, enlentecimiento del flujo sanguíneo, daño endotelial, coagulación intravascular, disminución de algunos factores plasmáticos de la coagulación, aumento de la actividad fibrinolítica y disfunción plaquetaria.^{4,8,11,21}

Sin embargo, Walsh y colaboradores⁶ consideran que el elemento fundamental

en la producción de fenómenos trombóticos y hemorrágicos en la policitemia vera es el trastorno plaquetario, mediante la participación de las plaquetas en las primeras etapas del mecanismo intrínseco de la coagulación.

La contradictoria presencia de trombosis y hemorragia en estos pacientes dependería de la hiperactividad o disminución de esta actividad coagulante plaquetaria, en el primer caso se producirían fenómenos trombóticos y en el segundo episodios hemorrágicos.

La frecuencia de las manifestaciones trombóticas y hemorrágicas en nuestros casos fue similar a la observada por Serger y colaboradores.⁷ No fue posible establecer una adecuada correlación entre estas manifestaciones y el estudio de la función plaquetaria, ya que la mayoría de los casos fueron estudiados después de iniciar el tratamiento, aunque tres de estos pacientes cuyo estudio se realizó antes del tratamiento, presentaron trastornos de la función plaquetaria.

Algunos autores han informado una mayor frecuencia de alteraciones de la función plaquetaria en aqueilios enfermos con elevación del hematócrito y la cifra de plaquetas.¹ En nuestros pacientes no encontramos correlación significativa entre la disfunción plaquetaria y la cifra de plaquetas, leucocitos, hemoglobina y hematócrito. Estos hallazgos son similares a los observados por Caen y colaboradores.⁷

La demostración por Delobel y colaboradores⁸ que las plaquetas separadas del plasma y lavadas mantienen su defecto funcional apoyaría estos resultados.

Los estudios plaquetarios informados en la policitemia vera muestran resultados variables y en ocasiones contradictorios. Por una parte, algunos autores han encontrado disminución del ADP plaquetario,¹ mientras otros lo han informado como normal.⁸ Se ha observado disminución de la 5-hidroxi-triptamina^{23,24} de la lectina y fosfatidil serina.²⁵

En la agregación plaquetaria también se han manifestado criterios contradic

torios, se ha informado tanto una agregación espontánea significativamente aumentada¹ como disminución de la agregación plaquetaria a diferentes agentes agregantes.^{7,8}

En nuestro estudio se comprobó que los trastornos de la función plaquetaria son frecuentes en pacientes con policitemia vera, particularmente la disminución de la agregación plaquetaria con la «pinefrina, hallazgo que ha sido reiteradamente señalado.^{1,2,2R,2T} La frecuencia de esta alteración fue menor en aquellos pacientes que recibieron tratamiento, lo que sugiere algún efecto corrector de la terapéutica mielosupresora; sin embargo, este efecto corrector no fue observado en los trastornos de la disponibilidad del F3P.

La respuesta variable de la agregación plaquetaria a diferentes agentes agregantes, sugiere mecanismos de acción diversos que podrían estar relacionados con la presencia en la plaqueta de receptores específicos para cada uno de estos agentes inductores de la agregación.

Se ha informado que las glicoproteínas I y II de la membrana plaquetaria interactúan con los inductores fisiológicos de la activación de las plaquetas, tales como la trombina y la epinefrina.⁵

En la leucemia mieloide crónica, enfermedad que forma parte al igual que la policitemia vera de los síndromes mieloproliferativos, Vainer y Busse/²⁸ encontraron disminución de la glicoproteína I de la membrana plaquetaria considerada por algunos autores como el receptor para la trombina.²⁹ Sin embargo, Gerrard y colaboradores³⁰ que observaron una frecuencia importante de trastornos de la agregación plaquetaria a la epinefrina en la leucemia mieloide crónica, consideran que esta alteración se debe a una disminución de los nucleótidos de adenina no metabólicos o de almacenamiento.

De manera similar a lo que sucede con los trastornos de la agregación plaquetaria, el mecanismo íntimo del resto de las alteraciones funcionales de las plaquetas encontradas en nuestros pacientes, como la disponibilidad del F3P y la adhesividad plaquetaria, no está suficientemente aclarado, aunque una explicación posible sería la alteración de la membrana plaquetaria.

Se hace necesario la realización de estudios más profundos y sistemáticos para poner en evidencia los elementos causales de la disfunción plaquetaria en esta enfermedad.

SUMMARY

Almagro, D. et al. *Platelet function in the polycythemia vera*. Rev Cub Med 20: 3, 1981.

In 18 patients with polycythemia vera at different evolutive stages the platelet function was studied. Of all cases, 27,7% presented thrombotic episodes and 16,6% haemorrhagic episodes. The most frequently disorder was the alteration of platelet aggregation to epinephrine. Some corrective effect for this disorder with a myelosuppressive treatment was found. A significative correlation besides platelet dysfunction and number of platelets, leucocytes, haemoglobin and haematocrit was not observed.

RÉSUMÉ

Almagro, D. et al. *Fonction plaquettaire dans la polycythemia vera*. Rev Cub Med 20: 3, 1981.

Nous avons étudié la fonction plaquettaire chez 18 patients porteurs de polycythemia vera á différents stades évolutifs. 27,7% des cas ont présenté des épisodes thrombotiques et 16 6% hémorragiques. Le trouble le plus fréquent a été l'altération de l'agrégation plaquettaire á l'épinéphrine. Au moyen du traitement myélosuppresseur il s'est produit un certain effet correcteur de ce trouble. Il n'y a pas eu de rapport significatif entre la dysfonction plaquettaire et le nombre de plaquettes, de leucocytes, l'hémoglobine et l'hématocrite.

PE3KME

AjiBMarpo, ũ. Zap. DjaKeTapHan íymcmw npz nolumuTeMm Be'
pa. R«v Cub Med 20f 3, 1981.

B HacTOflmeñ paóoTe yKa3UBaeTCH miaKeTapHan myHKmw, KOTopan- óHJia nccjejoBaHa y 18 namieHTOB c noJizuaTeMieii pazJigqHoro 3Bž jrKMHOOHoro coctohheh. 27,7\$ nanHGHTOB H3 oómero 'mona cjiy^a- eB npejicTaBiuffl TpoMÓoTiríecKíie KapTZHH Z 18,6% reMopparzajB - HHe KapTHHN. Hazóojee ^acro oÓHapyseHHHM HaMH nopaxeHueM oh- jio HapyineHHe miaic eTapHoro arperupoBaHHS c sniiHeiipiiHOM.Ehji - odHapykeH 9(ScDeKT, KoppeKTzpyicmñfi sto nopakeHHe c noMomBio me jiocjmpecopHHM Jie^eHzeM. He ohjio oÓHapy@eHo3Ha^iiTej[BHoro co- oTHomeHHH Mesiy miaKeTapHoil ,HHCc5y3zeM ZKOjm^ectBOM iuiaKeT,- jjeKKOiiHTOB, reMor^a(5zHOM ZreMaTOKpzTOM.

BIBLIOGRAFIA

1. *Berger, S. et al.* Abnormalities of platelet function in patients with polycythemia vera. *Cáncer Res* 33: 228, 1973.
2. *Vasserman, L. RH. S. Gilbert.* Surgery in polycythemia vera. *New Engl J Med* 269: 1226, 1963.
3. *Walsh, P. N. et al.* The role of platelets in the pathogenesis of thrombosis and hemorrhage in patients with thrombocytosis. *Thrombos Haemos* 38: 1085, 1977.
4. *Gilbert, H. S.* Definition clinical features and diagnosis of polycythemia vera. *Clin Hematol* 4: 263, 1975.
5. *Barbui, T. et al.* Spontaneous platelet aggregation in myeloproliferative disorders. *Acta Haemat* 50: 25, 1973.
6. *Inceman, S.; y. Tangun.* Platelet defects in the myeloproliferative disorders. *Ann NY Acad Sci* 201: 251, 1972.
7. *Caen, J.P. et al.* Les thrombopathies acquises. *Nouv Rev Fr Hematol* 9: 553, 1969.
8. *Delobel, J. et al.* Anomalies fonctionnelles des plaquettes dans la maladie de Vaquez. *Act Hematol Serie Masson*, p. 76, 1973.
9. *Brodsky, I.* Polycythemia vera. Differential diagnosis by
13. *Ivy, A. C. et al.* The standardization of certain factors in the cutaneous "venostasis" bleeding time technique. *J Lab Clin Med* 26: 1812, 1941.
14. *Hardisty, R. M.; R. A. Hutton.* The kaolin clotting time of platelet rich plasma: a test of platelet factor 3 availability. *Br J Haemat* 11: 258, 1965.
15. *Spaet, T. H.; J. Cintron.* Studies on platelet factor 3 availability. *Br J Haemat* 11: 269, 1965.
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* 62: 724, 1963.
17. *Born, G.V. R.; M. J. Cross.* The aggregation of blood platelets. *J Physiol* 168: 178, 1963.
18. *O'Brien, J. R.* Platelet aggregation. II. Some results from a new method of study *J Clin Pathol* 15: 542, 1962.
19. *Hovig, T.* Aggregation of rabbit blood platelets produced in vitro by saline extract of tendons. *Thrombos Diath Haemorrh* 9: 248, 1963.
20. *Weiss, H. J.; J. Rogers.* Thrombocytopenia due to abnormalities in platelets release reaction. Studies on six unrelated patients. *Blood* 39: 248, 1963.
21. *Abraham, J.P. et al.* A study of the defects in the blood coagulation mechanism in polycythemia vera. *Am J Clin Pathol* 36: 7, 1961.
22. *Nemura, T.; y. Onozawa.* Platelet aggregation in myeloproliferative disorders. En: *Platelets, thrombosis and inhibitors.* F. K. Schatteuer Verlag, p. 247, New York, 1974.

1. *Hardisty, R. M.; R. S. Stacey.* Platelet 5 hydroxytryptamine in disorders of the blood. Br. J Haemat 3: 292, 1957.
2. *Bigelow, F. S.* Serotonin activity in blood. J Lab Med 43: 759, 1954.
3. *Karaca, M.; M. Steianini.* Thromboplastic activity and content in lipids and phospho- lipids of platelets in polycythemia vera with associated thrombocytopathy. Am J Clin Pa- thol 48: 320, 1967.
4. *Tangun, Y.* Platelet aggregation and platelet factor 3 activity in myeloproliferative disorders. Thrombos Diath Haemorrh 25: 241, 1971.
5. *GUber, H. S. et al.* Abnormalities of platelet function in polycythemia vera. Proc Am Soc Hematol (Abstract) p. 95, Dec., 1969.
6. *Vainer, H.; A. Busse.* Glycoprotéines de surface altérées des plaquettes de leucé- mie myéloïde chronique. Int J Cáncer 19: 143, 1977.
7. *Ganguly, P. et al.* Detective binding of throm- bin to platelets in myeloid leukemia. Br J Haemat 39: 599, 1978.
8. *Gerrard, J. M. et al.* Platelet storage pool deficiency and prostaglandin synthesis in
* chronic granulocytic leukemia. Br J Haemat 40: 597, 1978.

Recibido: febrero 8. 1980.

Aprobado: octubre 20, 1980.

Dra. *Delfina Almagro*

Instituto de Hematología e Inmunología

Apartado 8070, Habana 8

Ciudad de La Habana.