

SINDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS

LAURA ISABEL VARELA RESTREPO
MEDICINA INTERNA - HEMATOLOGIA Y ONCOLOGIA
CLINICA EL ROSARIO - MEDELLIN
ABRIL 2020

HISTORIA

- **1873:** Bizozzero y Osler: Descripción morfológica correcta y plaquetas involucradas en la formación del coagulo.
- **1880** Osler reportó la presencia de plaquetas en placas ateroscleróticas, vegetaciones valvulares y aneurismas aórticos.
- **1900 Hayem y 1910 Duke:** Trombocitopenia relacionada con sangrado y corrección del mismo al mejorar el recuento plaquetario).
- ▶ **1909:** Defectos cuantitativos asociados a características morfológicas específicas: May- Heglin (Trombocitopenia/plaquetas gigantes, congénito)
 - ❖ Bernard - Soulier (1948): Distrofia trombocítica hemorrágica: Macroplaquetas Def Glicoproteína IB (receptor del FVW). No se agregan con Ristocetina, ni corrige con plasma normal a diferencia de EVW.
- ▶ **1918:** Alteración de la formación del coagulo en virtud del tiempo: Tromboastenia de Glanzmann
- ▶ **1920 - 1960: Morfología y Fisiología Plaquetaria:** Bernard, Caem, Roskam, Soulier y Agregometría turbidimétrica: Born y O'Brien

HISTORIA

- ▶ 1970: Rol función plaquetaria en eventos TE por casos de ACV en paciente sin factores de riesgo (Cate et al 1978 y Al-Mefty) con patrón curvas agregación plaquetaria en dosis bajas y mejoría con uso de ASA.
- ▶ 1982: Mammen: Estudios Holiday. Mujer con IAM, 7 mes gestación, sin FR cardiovascular, ni trombofilias heredadas, coronarias sanas, agregación plaquetaria en concentraciones estándar normales y con diluciones con los dos agentes y realizar pruebas con plasma de pacientes sanos documentando una hiperagregabilidad en las muestras de la paciente
- ▶ AF de madre con TE similar en embarazo y hermano angina a los 18 años. Padre y otra hermana sanos.
- ▶ Curvas de familiares similares: Trastorno hereditario.
- ▶ Plaquetas hiperadhesivas e hiperagregables.
- ▶ Tratamiento con ASA dosis bajas: Normalización de las curvas.

DEFINICION

- ▶ Desorden autosómico dominante
- ▶ Eventos tromboembólicos arteriales y venosos, en presencia de hiperagregabilidad del plasma rico en plaquetas con ADP y Epinefrina (Tipo 1), Epinefrina (Tipo 2) o ADP (Tipo 3)

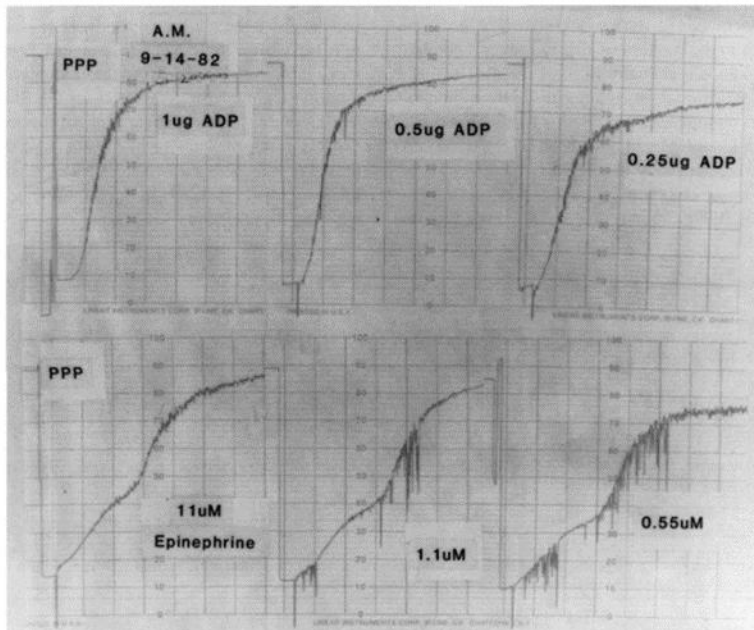


FIG. 1. Typical platelet aggregation patterns with ADP and epinephrine in a patient with SPS, type I. (Reproduced, with permission, from Mammen.)

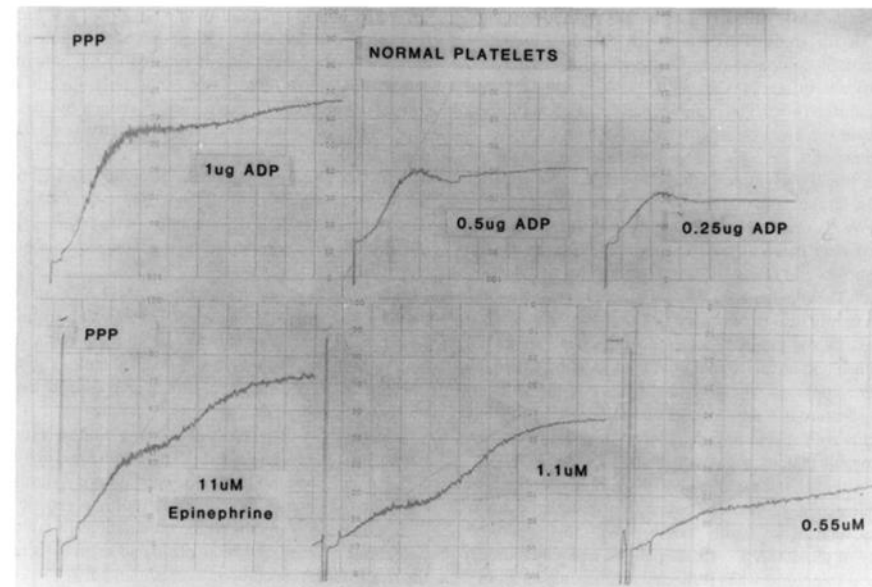


FIG. 2. Platelet aggregation patterns in a healthy person with dilutions of ADP and epinephrine. Note the dose-response pattern. (Reproduced, with permission, from Mammen.)

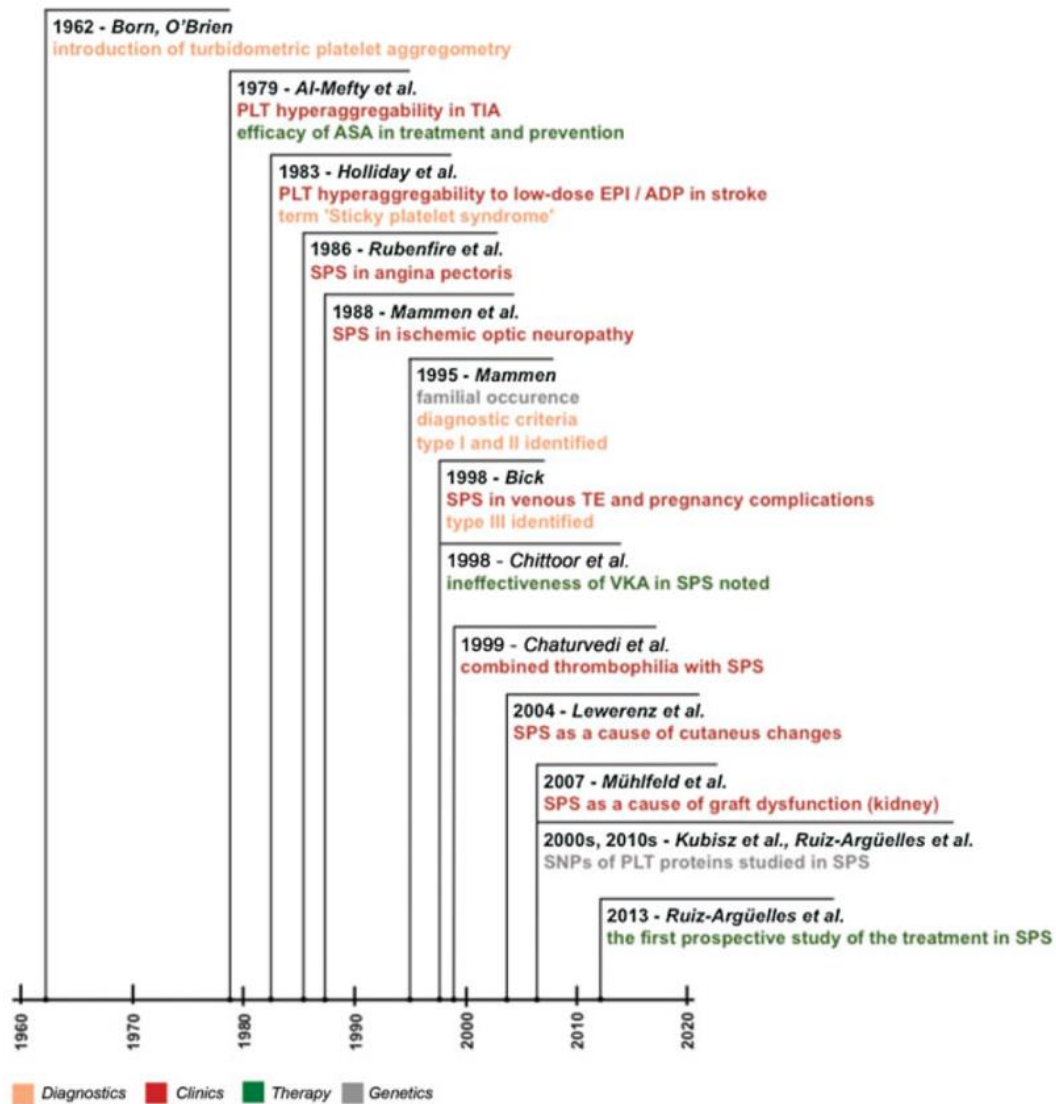


Fig. 1 Timeline of important events related to SPS. ADP, adenosine diphosphate; ASA, acetylsalicylic acid (aspirin); EPI, epinephrine; PLT, platelet; SNP, single nucleotide polymorphism; SPS, sticky platelet syndrome; TE, thromboembolism; TIA, transient ischemic attack; VKA, vitamin K antagonists.

EPIDEMIOLOGIA

- ▶ Difícil establecer: Estudios retrospectivos, pacientes muy heterogéneos en relación a sus características demográficas y a los eventos clínicos reportados.
- ▶ La mayoría pacientes descritos son caucásicos.
- ▶ Reportes limitados pacientes Afroamericanos y Mexicanos mestizos (Prevalencia del 44% en eventos tromboembólicos no provocados y prevalencias tan altas como 67% y 84% en mujeres embarazadas) y esto podría suponer una diferencia genética importante.
- ▶ Pacientes con eventos tromboembólicos de causa no clara y mujeres con pérdidas fetales recurrentes (Bick and Hoppensteadt, 352 mujeres, segunda causa más frecuente fue Síndrome de plaquetas pegajosas), la prevalencia podría ser tan alta como del 15- 20% en pacientes con origen caucásico.

FISIOPATOLOGIA

- ▶ Se desconoce la causa del aumento de la adhesividad y agregación plaquetaria
- ▶ Si bien se plantea patrón familiar, los estudios genéticos aún no permiten determinar un defecto genético específico.
- ▶ Multigénico y puede involucrar varias glicoproteínas de membrana, lo cual podría explicar el amplio espectro clínico y su respuesta a la antiagregación.
- ▶ Enfermedades crónicas, trastornos metabólicos e inmunológicos: Cambios en la actividad y agregación plaquetaria llevando a un aumento del riesgo trombótico (Diabetes Mellitus y ERC)

CLINICA

- ▶ Afección igual por género
- ▶ Recurrencia al suspender ASA de forma temprana
- ▶ Sitios usuales e inusuales
- ▶ Tipo II Caucásicos, Tipo I Mexicanos: sin diferencias clínicas entre los 3 tipos.
- ▶ Cambios vasculares: Hipoperfusión y microembolización llevan a disfunción neurovascular implicada en la patogenia de la migraña con aura y el Síndrome de plaquetas pegajosas podría ser el único estado trombofílico causante de esta entidad.

Table 5 Specific clinical features of SPS

- Young adults (< 40 years), usually without known risk factors.
- Pregnant woman often affected; pregnant women often affected; association with fetal loss syndrome
- Often atypical/less common localization of thrombosis (retinal veins, cerebral sinuses)
- Both arterial (more often) and venous thrombosis presented
- Recurrent/new thrombosis during adequate anticoagulation therapy (especialmente VKA)
- Often positive family history for TE with both genders affected

Abbreviations: TE, thromboembolism; VKA, vitamin K antagonists.

CLINICA

- ▶ **Perdida fetal:** 1- 3% parejas. 55-62% de los casos son producidos por defectos plaquetarios y de la coagulación (20% plaquetas pegajosas).
- ▶ **Trombosis arterial y venosa, RCIU y muerte fetal:** Manifestaciones clínicas SPP y las complicaciones del embarazo están presentes hasta en 18% de todas las mujeres con el síndrome.

DEFECTS CAUSING RECURRENT MISCARRIAGE (APPROXIMATE)

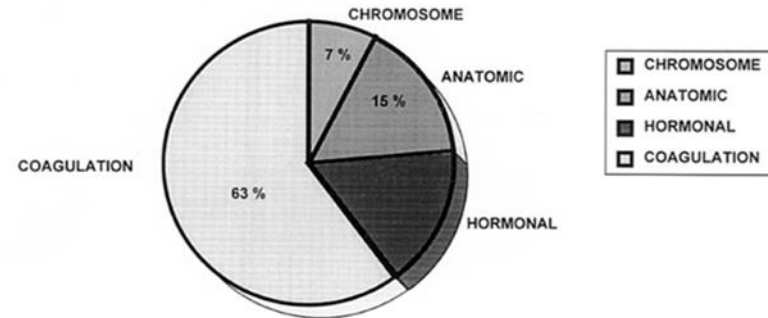


FIG. 1. Defects causing recurrent miscarriage (approximated).

Recurrent Miscarriage Syndrome and Infertility Due to Blood Coagulation Protein/Platelet Defects: A Review and update, Rodger L. Bick and Debra Hoppensteadt, CLIN APPL THROMB HEMOST 2005 11: 1. DOI: 10.1177/107602960501100101

DIAGNOSTICO

Table 3 Classification and diagnostic criteria of sticky platelet syndrome

	Platelet aggregation after activation with					
	ADP			EPI		
Concentration of reagent, μM	0.58	1.17	2.34	0.55	1.1	11.0
Normal range, % aggregation*	0.0–12.0	2.0–36.0	7.5–55.0	9.0–20.0	15.0–27.0	39.0–80.0
Classification: Sticky platelet syndrome types	Type I	+			+	
	Type II	–			+	
	Type III	+			–	
Diagnostic criteria						
Suggestive diagnosis:	History of TE and hyperaggregability to only 1 concentration of 1 reagent					
Firm diagnosis:	History of TE and hyperaggregability to 2 concentrations of 1 reagent					
	History of TE and hyperaggregability to 1 concentration of both reagents					
	History of TE and hyperaggregability to only 1 concentration of 1 reagent, repeatedly tested					

Abbreviations: ADP, adenosine diphosphate; EPI, epinephrine; TE, thromboembolism; +, platelet hyperaggregability after at least two low concentrations of an inducer¹¹; –, platelet aggregation within normal range after all three low concentrations of an inducer.¹¹
 *Only informative, can be different for each laboratory; modified according to the studies by al-Mefty et al⁶ and Mammen.⁷

Seminars in Thrombosis & Hemostasis Vol. 39 No. 6/2013

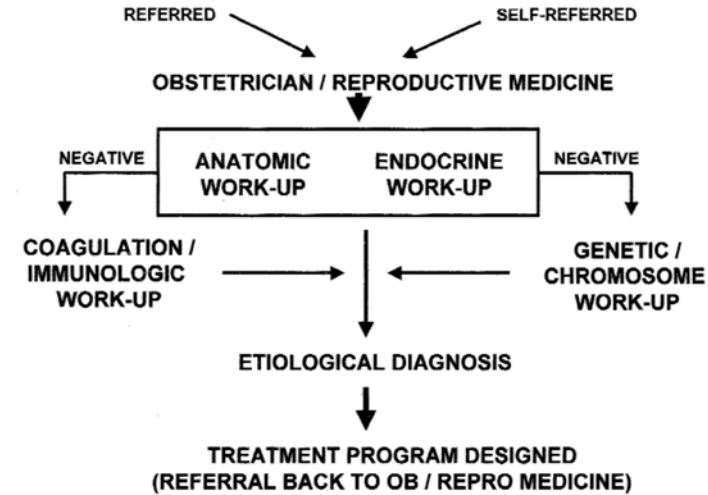
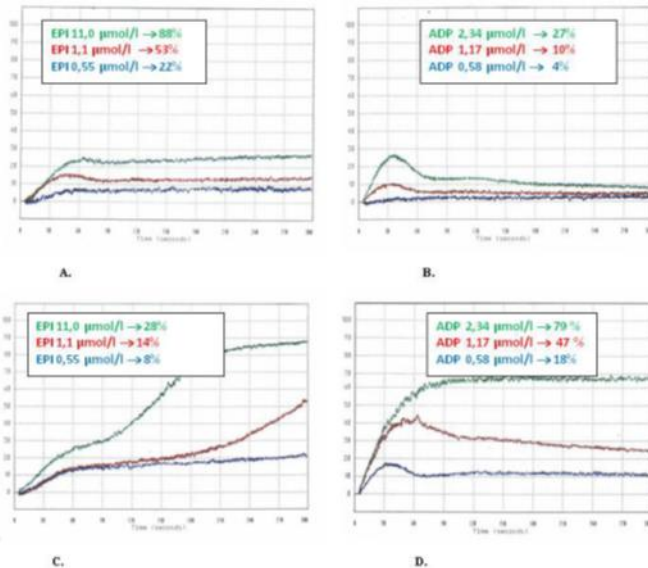


FIG. 2. Referral pathway for women with RMS or infertility.

Recurrent Miscarriage Syndrome and Infertility Due to Blood Coagulation Protein/Platelet Defects: A Review and update, Rodger L. Bick and Debra Hoppensteadt, CLIN APPL THROMB HEMOST 2005 11: 1. DOI: 10.1177/107602960501100101



- ❖ No está demostrada la utilidad de la realización de pruebas en familiares asintomáticos de los pacientes con diagnóstico establecido.
- ❖ No prueba genética específica
- ❖ TP, TPT, Tiempo sangría, Hemograma OK

TRATAMIENTO

- ▶ ASA dosis bajas: Mejoría en Rta ovárica, velocidad flujo uterino y ovárico, incremento en las tasas de embarazo e implantación en FIV.
- ▶ Mejores desenlaces en gestaciones de pacientes que reciben ASA
- ▶ Dosis: 80 - 100 mg diarios hasta 325 mg/día.
- ▶ Resistencia: Curva con Acido Araquidónico permite confirmar resistencia.
- ▶ Contraindicación ASA o resistencia: Clopidogrel

TABLE 7. Protocol for Fetal Wastage Syndrome Associated with Hypercoagulable Blood Protein/Platelet Defects

Medications: All throughout pregnancy

1. Aspirin: 81 mg/day, start preconception (time of diagnosis)
2. Porcine heparin: 5000 units subcutaneously every 12 hours immediately postconception (added to ASA—both to term) or dalteparin: 5000 units subcutaneously every 24 hours immediately postconception (added to aspirin—both to term)
3. Calcium: 500 mg, PO daily
4. Prenatal vitamins
5. Iron: 1 tablet PO daily
6. Folic acid: 1 mg, PO daily

Laboratory Assessment

1. Complete blood cell/platelet count and heparin level* weekly for 4 weeks, then
2. Complete blood cell/platelet count and heparin level monthly, to term
3. Sonogram initially, and frequently to term
4. Fetal activity chart daily starting at 28 weeks
5. Biophysical profile and color Doppler flow of umbilical artery at 32, 34, 36, and 38 weeks
6. Delivery at the discretion of the obstetrician
7. At delivery (or loss) send placenta to pathology for analysis and search for placental vascular thrombosis

Follow-up used by DFW Metroplex Cooperative RMS group.

*By anti-Xa method.