

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL
RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

DOMINIQUE BASTOS SASAKI

Alterações congênitas das plaquetas: revisão literatura

MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO EM PEDIATRIA

**Brasília – DF
2010**

www.paulomargotto.com.br

DOMINIQUE BASTOS SASAKI

Alterações congênitas das plaquetas: revisão literatura

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Pediatria do Hospital Regional da Asa Sul, como requisito parcial para conclusão da Especialização em Pediatria.

Orientador: Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro

**Brasília – DF
2010**

SASAKI, Dominique Bastos

Alterações congênitas das plaquetas: revisão literatura / Dominique Bastos Sasaki. Brasília: Hospital Regional da Asa Sul, 2010.
viii, 57f.

Monografia de Especialização em Pediatria – Hospital Regional da Asa Sul – Programa de Residência Médica em Pediatria.
Orientador: Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro

Congenital platelet disorders: review

1.Plaquetas 2.Crianças 3.Trombocitopenia hereditária 4.Plaquetopenia congênita

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará a seu tamanho original”

ALBERT EINSTEIN

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, CLAUDIO MASAACKI SASAKI e KATYA PEREIRA BASTOS SASAKI, por todo o amor, carinho e ensinamentos.

Aos meus irmãos LUIZ CLAUDIO BASTOS SASAKI e MARCUS VINICIUS BASTOS SASAKI, pelo companheirismo e descontração nos momentos difíceis.

Ao meu marido MAURÍCIO DE OLIVEIRA RAMOS, pela presença em todos os momentos, com apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

À equipe de staffs e preceptores do HRAS, em especial ao Dr. JEFFERSON AUGUSTO PIEMONTE PINHEIRO, pela orientação e paciência, e a todos os meus queridos amigos de residência.

RESUMO

A maioria das alterações plaquetárias tem suas manifestações clínicas com início ainda durante a infância, porém algumas delas só serão diagnosticadas em idades mais avançadas. O objetivo deste trabalho é atualizar as informações aos profissionais de saúde, a fim de melhorar o diagnóstico e manejo da trombocitopenia e trombocitopatia congênitas. Geralmente cursam com sangramentos, principalmente púrpuras, epistaxe e hemorragias mucocutâneas e gastrointestinais, podendo ocorrer hemorragia intracraniana em alguns casos. O diagnóstico das alterações congênitas plaquetárias não é fácil. Doenças adquiridas, que são relativamente comuns, devem ser cuidadosamente excluídas no processo de investigação. Uma vez estabelecido que a desordem é hereditária, o modo de herança é útil no diagnóstico diferencial. É importante ressaltar que muitas doenças hereditárias que cursam com trombocitopenia são falsamente diagnosticadas como púrpura trombocitopênica imunológica. Deve-se lembrar que tais alterações plaquetárias são raras e a classificação destes distúrbios é uma tentativa de promover a compreensão dos transtornos e fornecer uma análise abrangente sobre esse tópico. Como terapia, em caso de episódios de pequenos sangramentos, nenhum tratamento é necessário. No entanto, para episódios de hemorragias mais graves, a transfusão plaquetária é o tratamento de escolha.

ABSTRACT

The majority of platelet disorders have their clinical manifestations with onset during childhood, but some are only diagnosed at older ages. The objective is to update information to health professionals in order to improve the diagnose and the management of congenital thrombocytopenia and thrombocytopaty. Usually occur with bleeding, specially purple, epistaxis and mucocutaneous and gastrointestinal bleeding, and intracranial bleeding may occur in some cases. The diagnosis of congenital platelet is not easy. Acquired diseases, which are relatively common, should be carefully excluded in the research process. Once established that the disorder is inherited, the mode of inheritance is useful in differential diagnosis. Importantly, many inherited diseases that course with thrombocytopenia are falsely diagnosed as immune thrombocytopenic purpura. One must remember that these platelet changes are rare and classification of these disorders is an attempt to promote understanding of disorders and provide a comprehensive analysis on this topic. In case of mild bleeding, no treatment is necessary, however, if the bleeding is severe, platelet transfusions is the treatment of choice.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Ácido aracdônico
ADP	Difosfato de adenosina
ATP	Trifosfato de adenosina
BSS	Síndrome de Bernard-Soulier
CAMT	Trombocitopenia amegacariocítica congênita
CHS	Síndrome de Chediak-Higashi
CMV	Citomegalovírus
DDAVP	Desmopressina
FvW	Fator de von Willebrand
GPIb/IX/V	Glicoproteína Ib/IX/V
GPIIb/IIIa	Glicoproteína IIb/IIIa
GPIbα	Glicoproteína Ib α
GPIbβ	Glicoproteína Ib β
GPIX	Glicoproteína IX
GPS	Síndrome da plaqueta cinzenta
GT	Trombastenia de Glanzmann
HPS	Síndrome de Hermansky-Pudlak
HPS 1 a 8	Subtipos de genótipos associados à HPS
LYST	Gene regulador do tráfico lisossomal
MYH9 NMMHC-IIA	Gene MYH9 codificador da miosina não-muscular de cadeia pesada IIA
MYH9-RD	Desordens relacionadas ao MYH9
PLAU	Gene u-PA
PTS	Síndrome de Paris-Trousseau
QPS	Síndrome de Quebec
SCA	Sistema canalicular aberto
SPD	Deficiência de armazenamento de plaquetas (storage pool deficiency)
TARS	Síndrome de trombocitopenia com ausência de rádio

TORCH	Grupo de infecções (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes)
TXA₂	Tromboxano A ₂
u-PA	Ativador de plasminogênio uroquinase-like
VPM	Volume plaquetário médio
WAS	Síndrome de Wiskott-Aldrich
WASP	Proteína encontrada na WAS
XLT	Variante benigna da WAS

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** A plaqueta
- FIGURA 2** Participação das plaquetas no processo de hemostasia durante a formação do tampão
- FIGURA 3** Plaquetas gigantes em esfregaço de sangue periférico de um paciente com BSS
- FIGURA 4** Plaqueta normal e plaqueta de paciente com GPS
- FIGURA 5** Aspirado de medula óssea de mulher com CHS
- FIGURA 6** Criança com trigonocefalia
- FIGURA 7** Sutura metópica solidificada observada na trigonocefalia
- FIGURA 8** Corpos Döhle-like em leucócitos polimorfonucleares
- FIGURA 9** Aplasia do rádio com aplasia do cúbito

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Alterações plaquetárias qualitativas
TABELA 2	Alterações plaquetárias quantitativas
TABELA 3	Genótipos e fenótipos da HPS
TABELA 4	Apresentações clássicas das doenças cuja terminologia era anteriormente usada para designar as desordens relacionadas ao MYH9

ÍNDICE

Resumo	V
Abstract	VI
Lista de abreviaturas	VII
Lista de figuras	IX
Lista de tabelas	X
1.Introdução	1
2.Objetivos	4
3.Material e métodos	6
4.Revisão da literatura	8
4.1 Formação das plaquetas (origem das plaquetas)	x
4.2 Fisiologia	x
4.3 Alterações congênicas das plaquetas	x
4.3.1 Alterações qualitativas	x
4.3.1.1 Síndrome de Hermansky-Pudlak	x
4.3.1.2 Síndrome de Bernard-Soulier	x
4.3.1.3 Síndrome da plaqueta cinzenta	x
4.3.1.4 Síndrome de Chediak-Higashi	x
4.3.1.5 Síndrome de Paris-Trousseau	x
4.3.1.6 Síndrome de Quebec	x
4.3.1.7 Trombastenia de Glanzmann	x
4.3.2 Alterações quantitativas	x
4.3.2.1 Desordens relacionadas ao MYH9	x
4.3.2.2 Síndrome de Wiskott-Aldrich	x
4.3.2.3 Trombocitopenias amegacariocíticas	x
5.Conclusão	x
6.Referências bibliográficas	x

1. INTRODUÇÃO

As alterações congênitas das plaquetas representam um grupo raro e heterogêneo que abrangem alterações tanto qualitativas quanto quantitativas.¹ São anormalidades fascinantes, uma vez que possuem uma grande dificuldade diagnóstica e diferentes estratégias de tratamento.²

Na superfície da membrana celular das plaquetas encontra-se uma camada de glicoproteínas que impede a aderência ao epitélio normal, mas induz a aderência a áreas lesadas da parede do vaso, particularmente as células endoteliais lesadas e, até mesmo, a qualquer colágeno exposto na profundidade da parede do vaso. Além disso, a membrana das plaquetas contém grandes quantidades de fosfolipídios, que desempenham vários papéis de ativação em múltiplas etapas do processo de coagulação sanguínea.³ principalmente através de ligações de receptores às proteínas extracelulares da matriz expostas (colágeno e fator de *Von Willebrand*).⁴

Quando as plaquetas entram em contato com a superfície vascular lesada, começam a aumentar de volume e emitem numerosos pseudópodos que se irradiam de sua superfície. A aderência plaquetária ao endotélio ocorre nos locais de dano tecidual através de ligações de receptores às proteínas extracelulares da matriz expostas (colágeno e fator de *Von Willebrand*).⁴

Em desordens plaquetárias causadas por redução no número de plaquetas ou defeitos na função das plaquetas, o sangramento geralmente ocorre imediatamente após alguma lesão, primariamente na pele, membranas mucosas, nasal, dos tratos gastrointestinal e urinário, e geralmente não envolve articulações e músculos. Alterações congênitas são incomuns e às vezes podem ser erroneamente diagnosticadas como alterações adquiridas, que são muito mais frequentemente encontradas na prática clínica. O diagnóstico diferencial entre alterações plaquetárias congênitas ou adquiridas é muitas vezes complexo e requer experiência médica e avaliação da presença de episódios de sangramentos nos antecedentes do paciente ou histórico familiar.⁵

Em função disso, objetivamos realizar revisão da literatura sobre as alterações congênitas das plaquetas visando atualizar as informações aos profissionais de saúde, a fim de melhorar o diagnóstico e manejo da trombocitopenia e trombocitopatia congênitas e conseqüentemente diminuir suas complicações.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

- Realizar revisão da literatura sobre as alterações congênitas das plaquetas visando atualizar as informações aos profissionais de saúde, a fim de melhorar o diagnóstico e manejo da trombocitopenia e trombocitopatia congênitas e conseqüentemente diminuir suas complicações.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados MEDLINE, HIGHWIRE, PUBMED, LILACS-BIREME e COCHRANE; sendo selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos, abordando as alterações congênicas das plaquetas. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) trombocitopenia hereditária; 2) crianças; 3) plaquetas; 4) plaquetopenia congênita.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, sendo selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência.

3.1. Normas Bibliográficas Adotadas

- Referências: adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

4. Revisão da Literatura

4.1 Formação das plaquetas (origem das plaquetas)

As plaquetas, também denominadas trombócitos, são fragmentos citoplasmáticos anucleados presentes no sangue, formadas na medula óssea a partir dos megacariócitos, pertencentes à série hematopoiética.^{3,6} Os megacariócitos fragmentam-se em plaquetas na medula óssea ou logo após penetrarem no sangue, particularmente quando são espremidos através dos capilares pulmonares. Possuem em seu citoplasma fatores ativos como moléculas de actina e miosina, bem como trombostenina, que pode causar contração das plaquetas; fator estabilizador da fibrina; fator de crescimento, que promove a multiplicação e o crescimento das células endoteliais vasculares, das células musculares lisas vasculares e dos fibroblastos, causando assim crescimento celular para auxiliar no reparo das paredes vasculares lesadas.³

Do total das plaquetas presentes no organismo humano, 70% estão presentes na circulação e 30% no baço, permanecendo na circulação durante uma média de dez dias, quando são retiradas pelas células reticuloendoteliais do baço e do fígado. Estão diretamente envolvidas em diversas patologias importantes, sejam estas síndromes ou quadros trombóticos.⁶

Apesar de sua aparência simples no esfregaço de sangue periférico, onde se mostram como fragmentos citoplasmáticos de aspecto granular, as plaquetas possuem uma estrutura discóide complexa.⁶ (FIGURA 1)

Sua estrutura interna é dividida em quatro zonas:

1. Zona periférica - essa região inclui as membranas externa e interna (trilaminar) e estruturas estreitamente associadas, como o sistema de canais conectados à superfície, denominado sistema canalicular aberto (SCA). O SCA é responsável pela troca de moléculas com o meio externo, na qual ocorre uma significativa liberação de diversas moléculas após a ativação das plaquetas (secreção plaquetária). De acordo com a literatura, tal reação de liberação de conteúdo dos grânulos ocorre sem lise celular e com manutenção da integridade da membrana, apesar de haver mudanças nas suas características. A membrana da plaqueta é rica em glicoproteínas, que servem como alvos para as reações de adesão, ou como receptores, desencadeando a ativação plaquetária. Na zona periférica se encontram também os fosfolípidos de membrana, importantes para a coagulação, visto que proporcionam a superfície sobre a qual agem e/ou serão ativados alguns de seus fatores

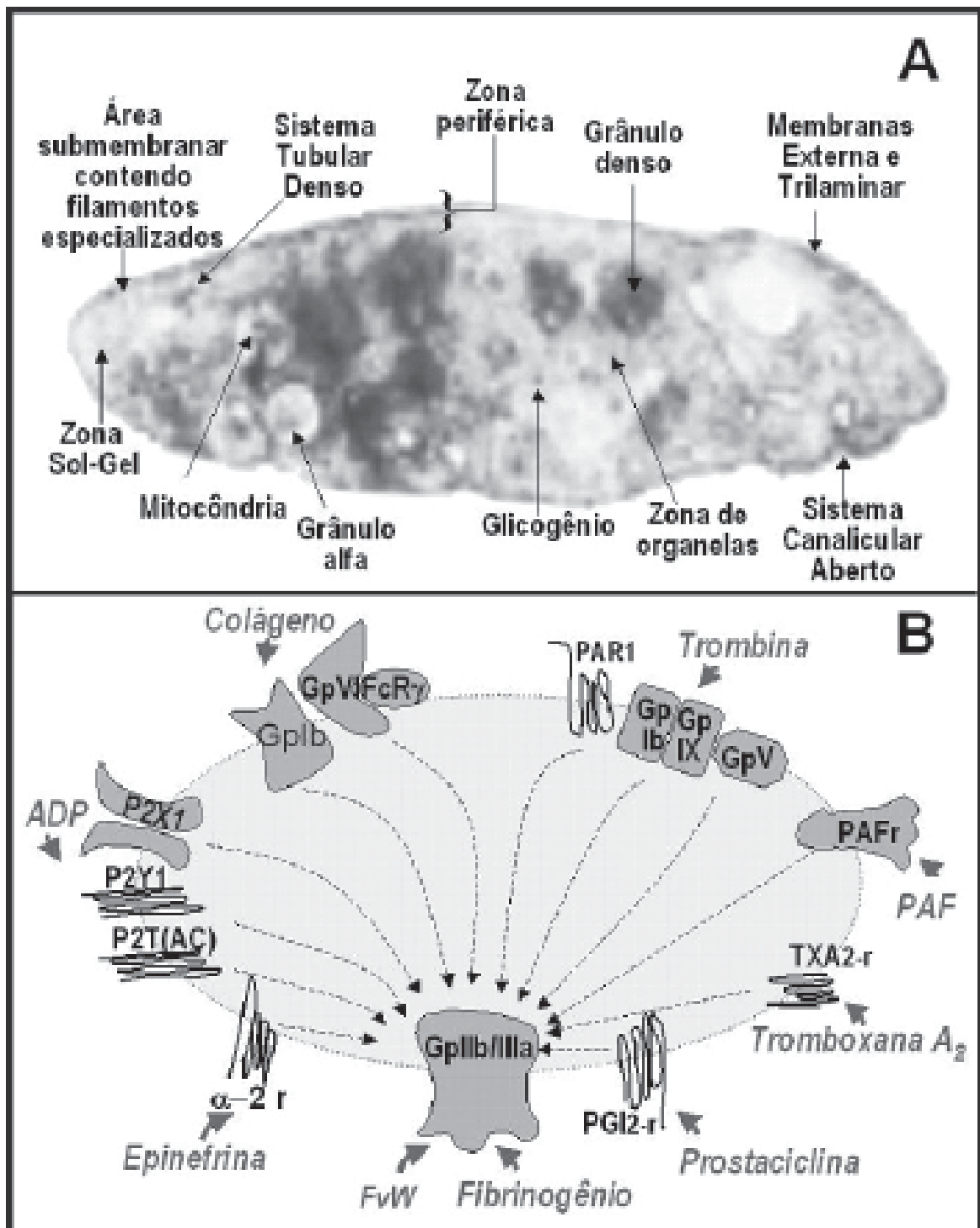


FIGURA 1 – A plaqueta. A: componentes e organização; B: receptores (preto) e agonistas (cinza)

FONTE: Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima T, Schueler A, Rueff C. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. J Bras Patol Med Lab 2006; 5: 321-332

Esses fosfolipídeos servem também como substrato para a produção de ácido araquidônico e conseqüentemente de tromboxano A₂ (TXA₂), potente agonista da agregação plaquetária e da vasoconstrição. A membrana da plaqueta estimulada por sinais de superfície pode gerar ainda diversos sinais químicos internos.⁶

2. Zona sol-gel – Essa região se encontra abaixo da zona periférica e é composta de: a) citoesqueleto, que fornece a sustentação para a forma discóide da plaqueta; e b) sistema contrátil, que, sob ativação, permite a mudança da forma discóide, o prolongamento de pseudópodos, a contração interna e a liberação dos constituintes granulares. Os grânulos plaquetários contêm entre de 30% a 50% do conteúdo de proteína total da plaqueta. De forma interessante, o citoesqueleto parece orientar a centralização dos grânulos para a liberação do conteúdo através do sistema canalicular aberto na zona periférica. Esse evento difere da exocitose clássica por células nucleadas, que ocorre diretamente via fusão de grânulos com a membrana plasmática. Apesar da mudança de forma das plaquetas, a literatura tem sugerido que a fusão de membrana seria um evento crítico também para elas. Essa fusão ocorreria através da atividade de uma maquinaria formada por proteínas da superfamília denominadas proteínas NEM-sensíveis ligadas a receptores protéicos.⁶

3. Zona de organelas – Essa região consiste basicamente de: a) grânulos alfa, que contêm proteínas adesivas, fator de von Willebrand (FvW), trombospondina, vitronectina, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator IV plaquetário, fatores da coagulação e inibidor do ativador plasminogênio; b) grânulos densos, que contêm trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), serotonina e cálcio; c) componentes celulares, tais como lisossomos e mitocôndrias, que além de conter ATP e ADP também participam dos processos metabólicos da plaqueta e armazenam enzimas e outras moléculas críticas para a função plaquetária.⁶

4. Sistema membranar – Essa zona inclui o sistema tubular denso, onde se encontra concentrado o cálcio, importante para desencadear os eventos contráteis, e os sistemas enzimáticos, envolvidos na produção de síntese de prostaglandinas.⁶

4.2 Fisiologia

As plaquetas secretam grande quantidade de ADP e suas enzimas sintetizam tromboxano A₂, que atuam sobre as plaquetas vizinhas, ativando-as também, e a viscosidade dessas plaquetas adicionais propicia sua aderência às plaquetas originalmente ativadas. Assim, no local de qualquer ruptura de um vaso sanguíneo, a parede vascular ou os tecidos extravasculares lesados induzem a ativação de um número cada vez maior de plaquetas, que atraem mais e mais plaquetas adicionais, com a conseqüente formação de um tampão plaquetário. A princípio é um tampão frouxo, porém geralmente satisfatório para bloquear a perda de sangue se a lesão vascular for pequena. Entretanto, se houver grande ruptura, é necessária a formação de coágulo sanguíneo além do tampão plaquetário para deter o sangramento.³

O sistema hemostático é intrinsecamente responsável pela manutenção do fluxo sanguíneo e da integridade vascular, visto que é capaz de formar um tampão sobre uma superfície danificada do endotélio vascular quando este sofre uma injúria.⁶ Desta forma, as plaquetas tem importante papel na homeostase sanguínea normal ao interromper o sangramento imediatamente após lesões através de quatro mecanismos diferentes fundamentais: adesão, agregação, secreção e expressão de atividade pró-coagulante (FIGURA 2).

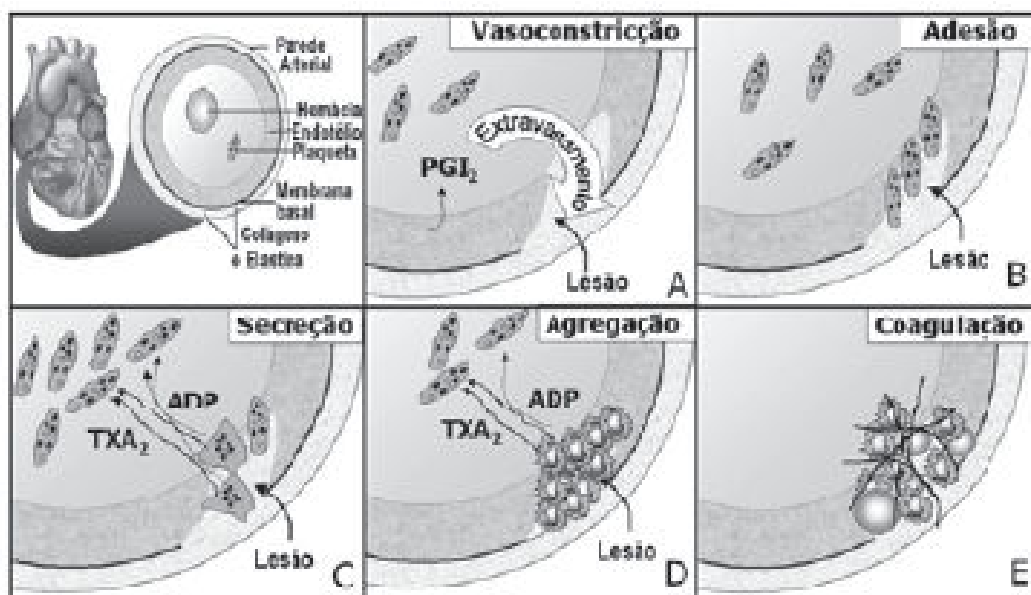


FIGURA 2 - Participação das plaquetas no processo de hemostasia durante a formação do tampão. A: processo de injúria (lesão) com exposição de agonistas plaquetários; B: adesão das plaquetas ao subendotélio; C: mudança de forma da plaqueta com secreção dos grânulos; D: ligação plaqueta/plaqueta; E: depósito da fibrina sobre o tampão plaquetário

FONTE: Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima T, Schueler A, Rueff C. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. J Bras Patol Med Lab 2006; 5: 321-332

Primeiro, na presença de dano vascular as plaquetas aderem ao tecido conectivo e, particularmente quando o dano ocorre em veias com baixa taxa de cisalhamento, ao colágeno subendotelial, fibronectina e laminina. Por outro lado, quando o dano ocorre em regiões com alta taxa de cisalhamento, a adesão plaquetária requer a presença de fator de Von Willebrand subendotelial (FvW) e receptores específicos de plaquetas como o complexo glicoproteína Ib/IX/V (GPIb/IX/V). Em qualquer caso, seguindo a adesão inicial, as plaquetas se agregam para completar a formação de um tampão hemostático sólido. A agregação plaquetária requer estímulo por agonistas como o ADP, trombina, colágeno ou epinefrina, assim como a presença de íons cálcio ou magnésio e proteínas específicas do plasma (fibrinogênio, FvW, e o complexo glicoproteína IIb/IIIa). O estímulo plaquetário resulta na geração de segundo mensageiros intracelulares que devolvem o estímulo para a superfície plaquetária expondo sítios de ligação protéica na GPIIb/IIIa. O fibrinogênio (ou FvW) então liga-se a GPIIb/IIIa e a ligações cruzadas plaquetárias adjacentes para produzir agregados de plaquetas, seguindo a secreção plaquetária e elaboração de atividade plaquetária pró-coagulante. Em desordens plaquetárias causadas por redução no número de plaquetas (alterações quantitativas – TABELA I), ou defeitos na função das plaquetas (alterações qualitativas – TABELA II), o sangramento geralmente ocorre imediatamente após alguma lesão, primariamente na pele, membranas mucosas, nasal, dos tratos gastrointestinal e urinário, e geralmente não envolve articulações e músculos. Alterações congênitas são incomuns e às vezes podem ser erroneamente diagnosticadas como alterações adquiridas, que são muito mais frequentemente encontradas na prática clínica. O diagnóstico diferencial entre alterações plaquetárias congênitas ou adquiridas é muitas vezes complexo e requer experiência médica e avaliação da presença de episódios de sangramentos nos antecedentes do paciente ou histórico familiar.⁵

TABELA 1 – Alterações Qualitativas

Fenótipo associado	Genes	Herança	Síndrome
Adesão	GPIb/GPIX/V	Autossômica recessiva	Síndrome de Bernard-Soulier
Agregação	GPIIb/GPIIIa	Autossômica recessiva	Trombastenia de Glanzmann
Secreção	GATA1, HPS1, HPS2, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, HPS7, CHS1/LYST, PLAU	Maioria autossômica recessiva	Síndrome da plaqueta cinzenta, Síndrome de Hermansky-Pudlak, Síndrome de Chediak-Higashi, Síndrome de Paris-Trousseau, Síndrome de Quebec

FONTE: Adaptado de D'Andrea G, Chetta M, Margaglione M. Inherited platelet disorders: thrombocytopenias and thrombocytopathies. Blood Transfus 7 (2009) 278-292

TABELA II – Alterações quantitativas

Fenótipo da plaqueta	Genes	Herança	Síndrome
Microcítica	WAS	Ligada ao X	Síndrome de Wislott-Aldrich, trombocitopenia ligada ao X
Normocítica	c-mlp, HOXA11	Autossômica recessiva e dominante	Trombocitopenia amegacariocítica congênita (CAMT), Trombocitopenia com ausência do rádio (TARS)
Macroscítica	MYH9	Autossômica dominante	Desordens relacionadas ao MYH9 (síndromes de May-Hegglin, Sebastian, Epstein, Fechtner)

FONTE: Adaptado de D'Andrea G, Chetta M, Margaglione M. Inherited platelet disorders: thrombocytopenias and thrombocytopathies. Blood Transfus 7 (2009) 278-292

4.3 Alterações congênitas de plaquetas

4.3.1 Alterações qualitativas

4.3.1.1 Síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS)

A Síndrome de Hermansky-Pudlak (HPS) é uma rara doença autossômica recessiva, com incidência de 1 caso para cada 500.000 a 1.000.000 na população mundial, e curiosamente é mais prevalente na região norte de Porto Rico, onde é observada uma incidência de 1 para 1.800.^{7,8}

É caracterizada pela tríade albinismo oculocutâneo, tendência aumentada ao sangramento secundário a disfunção plaquetária, e complicações sistêmicas associadas ao acúmulo lipossomal de lipofucsina.^{7,9} Há relatos de complicações como falência renal, cardiomiopatia, fibrose pulmonar, colite granulomatosa, e menos comumente, neutropenia.⁷

Foi documentada pela primeira vez em 1959 por dois médicos da Tchecoslováquia, Hermansky e Pudlak², que descreveram dois adultos albinos na faixa etária de 40 anos com aumento do tempo de sangramento e grave sangramento.⁷

Pacientes com HPS geralmente apresentam facilidade de formação de equimoses em tecidos moles já na infância precoce, epistaxe, sangramento prolongado após extração dentária, cirurgia e parto, com contagem plaquetária dentro da normalidade. Mulheres podem apresentar sangramento menstrual significativo. O albinismo oculocutâneo é um aspecto característico da desordem, mas varia amplamente em relação ao grau de hipopigmentação assim como a correlação entre a pigmentação retiniana e da pele/cabelos. Assim como outras formas de albinismo, os pacientes apresentam redução da acuidade visual, e exibem nistagmo horizontal, algumas vezes com componente rotatório.⁷

A síndrome compreende oito desordens autossômicas recessivas conhecidas (HPS-1 a HPS-8), com amplo espectro de fenótipos e genótipos (TABELA III). O subtipo HPS-1 é o mais comum, representado por uma mutação no cromossomo 10, sendo o mais grave, com maior risco de sangramento, fibrose pulmonar e colite granulomatosa.^{2,7} O subtipo HPS-4 é o único que se aproxima do HPS-1 em grau de severidade. Os outros subtipos são raros e parecem ser formas mais brandas, com pequeno risco de doença pulmonar

restritiva.⁷ A neutropenia crônica com infecções recorrentes tem sido descrita em algumas crianças com HPS-2.⁸

TABELA III – Genótipos e fenótipos da síndrome de Hermansky-Pudlak

Genotypes and phenotypes of Hermansky-Pudlak syndrome			
Human disease	Gene location	Gene product	Phenotype
HPS1	10q23.1-23.3	HPS1	Severe
HPS2	5q11-14	AP-3b1	Associated with neutropenia
HPS3	8q13-22	HPS3	Mild
HPS4	4p16	HPS4	Severe
HPS5	11p15/15q11	HPS5	Mild
HPS6	10q24.1-25.1	HPS6	Mild
HPS7	6p21-23/5p15	Dysbindin	Variable
HPS8	Unknown	BLOC1S3	Variable

FONTE: Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684

HPS é um subtipo de deficiência de armazenamento de plaquetas (storage pool deficiency - SPD), especificamente, δ -SPD. A SPD é caracterizada por baixo conteúdo de grânulos α plaquetário, grânulos δ (densos), ou ambos. Os grânulos densos estocam ADP, ATP, cálcio e serotonina, que desencadeiam a resposta de agregação secundária de plaquetas. Esta desordem é associada a diátese hemorrágica e aumento do tempo de sangramento. Testes de função plaquetária geralmente demonstram uma agregação plaquetária primária normal em resposta ao ADP e a epinefrina. No entanto, a resposta secundária está diminuída ou totalmente ausente devido à falta de secreção do conteúdo dos grânulos δ (densos), necessário para a agregação plaquetária. Microscopia eletrônica é necessária para observar a deficiência do conteúdo dos grânulos e excluir defeitos de secreção. No entanto, a observação de ausência de conteúdo nos corpos densos e testes de função plaquetária anormais, juntamente com o quadro clínico, são suficientes para confirmar o diagnóstico de HPS.⁷

A fibrose pulmonar é a complicação mais séria, e geralmente está presente em pacientes na quarta ou quinta décadas de vida, correspondendo a 50% de morbidade. Pacientes com HPS-1 ou HPS-4 possuem maior incidência de fibrose pulmonar, sendo o único tratamento o transplante pulmonar. Um agente antifibrótico de nome Pirfenidone tem mostrado diminuição da progressão da fibrose, mas apenas em pacientes com função pulmonar residual significativa.⁷

Complicações gastrointestinais são manifestações importantes na HPS, sendo a colite granulomatosa a mais freqüente, podendo estar presente em 10 a 20% dos casos, e se assemelha à Doença de Crohn tanto clínica quanto histologicamente. A idade média da manifestação é aos 15 anos, podendo se apresentar com lesões inflamatórias severas. Os sinais e sintomas incluem dor abdominal, diarreia sanguinolenta, e fístula perianal. O envolvimento extra-colônico na HPS é incomum.⁸

O diagnóstico definitivo é feito através da demonstração da ausência de grânulos densos na microscopia eletrônica de transmissão.²

Não existe cura conhecida para a HPS. A diátese hemorrágica é a maior preocupação durante cirurgia, extração dentária ou parto, e pode ser tratada com transfusão sanguínea ou de plaquetas. A Desmopressina (DDAVP) pode ser utilizada profilaticamente. Fator recombinante VII ativado (VIIa) também tem sido utilizado com sucesso, reduzindo o tempo de sangramento. É essencial que se evite o uso de aspirina.⁷ O manejo da colite granulomatosa na HPS é semelhante ao da Doença de Crohn, e consiste em terapia imunomodulatória. Colectomia total tem sido realizada em alguns pacientes com quadro severo.⁸ Os defeitos de acuidade visual que ocorrem com o albinismo oculocutâneo não podem ser corrigidos, e a própria hipopigmentação torna os indivíduos suscetíveis a danos por exposição solar.⁷

4.3.1.2 Síndrome de Bernard-Soulier (BSS)

A síndrome de Bernard-Soulier (BSS) é uma doença autossômica recessiva de disfunção plaquetária com macrotrombocitopenia (circulação de plaquetas “gigantes” – FIGURA 3) e sangramento. O sangramento nos pacientes com BSS é desproporcionalmente mais grave que o esperado pela redução plaquetária e é explicado por defeito primário na hemostasia devido a ausência de glicoproteína (GP) Ib/IX/V no receptor de membrana plaquetário¹⁰, sendo esta responsável pela ligação com o VWF no local em que ocorreu a lesão venosa, iniciando a ligação plaquetária. Na ausência de um receptor do VWF funcionante, as plaquetas não conseguem se aderir ao subendotélio vascular¹, sendo que o VWF é quantitativamente e qualitativamente normal.¹¹ A meia-vida

plaquetária é menor que o normal¹¹ e encontra-se ainda agregação anormal diante da ritocestina.⁶

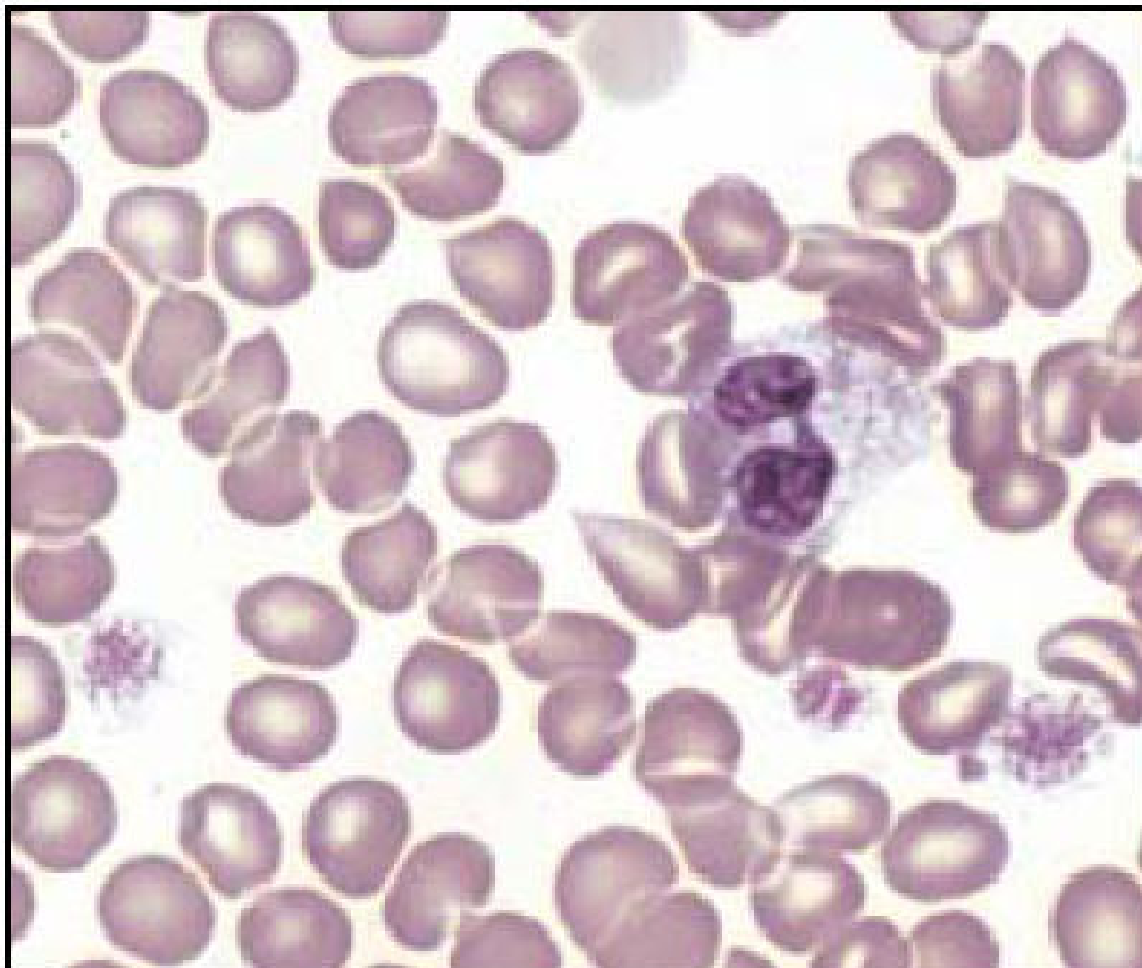


FIGURA 3 – Esfregaço de sangue periférico de um paciente com BS mostrando plaquetas gigantes (Wright-Giemsa, x1000)

FONTE: Mhawech P, Saleem A. Inherited giant platelet disorders classification and literature review. American Society of Clinical Pathologists 2000; 113:176-190

Foi primeiramente descrita em 1948 por Bernard e Soulier, em um paciente com sangramento severo e macrotrombocitopenia.^{2,12} Atualmente a BSS é definida como macrotrombocitopenia com defeito quantitativo e/ou qualitativo no complexo GPIb/IX/V da membrana plaquetária.¹² É estimado que a incidência da doença homozigótica seja de 1 caso para 1.000.000², e de acordo com Hardy-Weinberg a frequência de heterozigotos é estimada em 1 para 500¹², afetando homens e mulheres igualmente e em geral aparece sem histórico familiar de sangramento.⁶

Classicamente, a BSS é descrita como uma doença recessiva e espera-se que os indivíduos heterozigotos sejam portadores assintomáticos, porém tem sido descrito na literatura que muitos heterozigotos tanto da GPIb α , GPIb β ou GPIX apresentam sangramento moderado, macrotrombocitopenia leve e quantidade reduzida do complexo GPIb/IX/V.¹² A análise genética mostrou uma alta incidência de consangüinidade nas famílias acometidas e muitos indivíduos que foram estudados são homozigotos para a mesma mutação.¹

Na homozigoze a tendência ao sangramento geralmente é evidente desde a infância precoce, mas a severidade dos sintomas pode variar durante a puberdade e a vida adulta. Além disso, há uma variabilidade de sintomas, até mesmo em uma mesma família. A epistaxe é o sintoma mais comum, com equimoses, menometrorragia, hemorragia gengival e sangramento gastrointestinal também sendo freqüentes. Os episódios de sangramento mais graves estão associados a cirurgia, extração dentária, menstruação, parto ou acidentes. Hemorragias fatais são raras, embora a maioria dos pacientes necessitem de transfusão em algum momento.¹² Na homozigoze a contagem plaquetária varia a 10 a 280x10⁹/L, indicando que a trombocitopenia é uma característica variável desta condição. Em contraste a macrocitose plaquetária está sempre presente, com mais de um terço das plaquetas sendo maior que a metade de uma hemácia e algumas maiores que os linfócitos, sendo o tamanho das plaquetas comparável àquele observado nas síndromes MYH9.¹³ O exame de medula óssea não tem valor diagnóstico. O tempo de sangramento é frequentemente prolongado, com diferentes níveis de gravidade.¹² Na heterozigoze a contagem plaquetária varia desde níveis muito baixos (20x10⁹/L) até valores normais.¹²

O diagnóstico pela rotina laboratorial pode ser suspeitada pela presença de agregação (aglutinação) plaquetária pela “alta dose” de ritocestina nos homozigotos. A suspeição do diagnóstico em heterozigotos é mais difícil. A citometria de fluxo para quantificação de glicoproteínas plaquetárias é confirmatório em homozigotos e diagnóstico para heterozigotos se o complexo GPIb/IX/V está ausente ou muito reduzido.¹³

O tratamento com transfusão plaquetária é efetiva até o desenvolvimento de aloimunização e de anticorpos anti-GpIb. Alguns pacientes podem responder ao DDAVP. O transplante de células tronco pode fornecer um tratamento definitivo tanto para a BSS quanto para a síndrome de Glanzmann, mas atualmente é uma opção perigosa.¹

4.3.1.3 Síndrome da plaqueta cinzenta (Gray Platelet Syndrome)

A síndrome da plaqueta cinzenta (GPS) ou síndrome da plaqueta α é uma rara desordem da homeostasia primária reconhecida em 1971 e definida por trombocitopenia na diminuição ou ausência de grânulos α (incapacidade de armazenamento), associada a aumento do tamanho plaquetário e tendência a sangramento.^{14,15,16} (FIGURA 4)

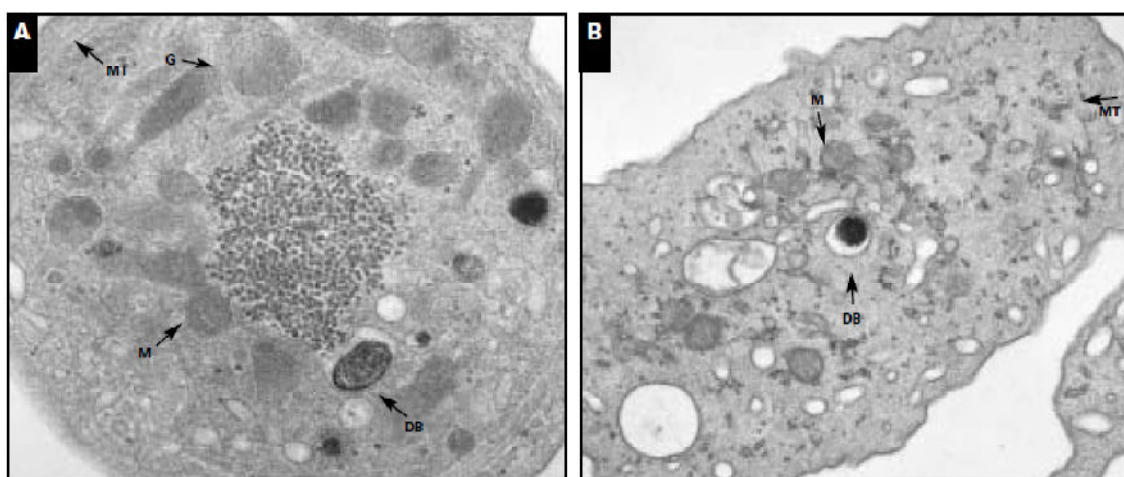


FIGURA 4 – A: plaqueta normal. Microtúbulos e espiral (MT) logo abaixo da superfície da membrana sustenta a forma discóide da plaqueta. O citoplasma contém numerosos grânulos alfa (G), algumas mitocôndrias (M), e corpos densos ocasionais (DB), os sítios de armazenamento de nucleotídeos adenina e serotonina (x45.000). B: plaqueta de um paciente com GPS. O citoplasma da célula contém microtúbulos em espiral (MT), mitocôndria (M), corpo denso (DB), porém é desprovida de grânulos alfa (x27.000)

FONTE: Mhaweck P, Saleem A. Inherited giant platelet disorders classification and literature review. American Society of Clinical Pathologists 2000; 113:176-190

O primeiro caso de GPS foi identificado em um garoto que apresentava petéquias, equimoses e trombocitopenia, atribuídos à falta de grânulos α plaquetários.² Embora a GPS seja classificada como uma macrotrombocitopenia, a anisocitose plaquetária está presente, com plaquetas de tamanhos variados.¹²

O gene responsável pela GPS é desconhecido¹², assim como seu genótipo exato, porém foram reconhecidas expressões exacerbadas da fibronectina, trombospondina, e metaloprotease-2, todos envolvidos no citoesqueleto. Tem sido identificadas famílias com ambos os padrões de herança, autossômica ou recessiva.²

O defeito básico na GPS parece ser a inabilidade dos megacariócitos em envolver as proteínas secretórias sintetizadas endogenamente para os grânulos α maduros,

resultando em uma liberação precoce dos grânulos da célula. O defeito é específico na linhagem megacariocítica e seletiva aos grânulos α . A tendência ao sangramento e a trombocitopenia podem ser atribuídos a diferentes fatores, como a reduzida meia-vida plaquetária, o seqüestro de plaquetas pelo baço, e o defeito qualitativo das plaquetas. Para plaquetas de função normal, é essencial ter um sinal de transdução integrado, um acondicionamento normal das proteínas, e um citoesqueleto normal. Na GPS todos esses elementos são defeituosos.¹¹

O esfregaço do sangue periférico mostra plaquetas grandes agranulares de aspecto acinzentado na coloração de Wright-Giemsa.¹¹ As plaquetas se mostram caracteristicamente cinza após coloração de Romanovsky como resultado do conteúdo anormalmente baixo de grânulos α .¹⁵ As plaquetas na GPS aparecem acinzentadas pela coloração de May-Grünwald-Giemsa, devido às anormalidades dos grânulos α .¹² A análise por microscopia imunoeletrônica das plaquetas cinzentas confirma que o conteúdo dos grânulos α parece ausente. Os grânulos α são as organelas plaquetárias de armazenamento e guardam proteínas solúveis como o fator de von Willebrand (VWF), fibrinogênio, fator de crescimento derivado de plaquetas e beta tromboglobulina.^{2,15} Como as plaquetas não liberam suas proteínas hemostáticas já citadas no sítio de injúria vascular, ocorre a tendência ao sangramento.¹² A ausência de grânulos α leva a uma diminuição das proteínas plaquetárias, com um aumento correspondente nos níveis plasmáticos das mesmas proteínas. A expressão na superfície das membranas, no entanto, continua normal.²

A agregação plaquetária em resposta ao colágeno e à trombina é reduzida, enquanto que a resposta plaquetária ao ADP e ao AA é normal.¹¹

Os pacientes com GPS apresentam epistaxe, facilidade na formação de equimoses e sangramento menstrual prolongado. Os sintomas surgem na infância precoce e parecem ser de gravidade leve a moderada. Poucos casos de sangramento severo são encontrados.¹¹ As manifestações hemorrágicas são em sua maioria mucocutâneas devido a traumas ou cirurgias; no entanto, hematomas e sangramentos intra-articulares tem sido descritos. Esplenomegalia pode ser identificada no exame físico do paciente e é secundária à mielofibrose e hematopoiese extra-medular.² Histologicamente o baço mostra congestão com seqüestro de plaquetas e hematopoiese extra-medular. Um caso de fibrose pulmonar idiopática foi descrito.¹¹

A contagem plaquetária varia entre os pacientes com GPS, de $20 \times 10^9/L$ a $160 \times 10^9/L$. Respostas variáveis ao ADP, colágeno e trombina são vistos; entretanto, nenhum

padrão de agregação plaquetária pode ser distinguido em pacientes com GPS.² O tempo de sangramento é usualmente prolongado, de 10 até mais de 30 minutos, e parece estar relacionado ao grau de trombocitopenia. O tempo de sangramento também está prolongado em pacientes com contagem plaquetária dentro da normalidade, indicando um defeito qualitativo das plaquetas.¹¹

A avaliação dos megacariócitos e das plaquetas com microscopia eletrônica revela a escassez de grânulos α e de vacúolos onde esses grânulos costumam estar localizados. A avaliação da medula óssea pode exibir mielofibrose, um achado de início precoce na maioria dos pacientes (que permanece estável), que acredita-se que seja causada por liberação contínua de fator de crescimento derivado de plaquetas resultando em um acúmulo de colágeno.^{2,16}

4.1.4 Síndrome de Chediak-Higashi (CHS)

A síndrome de Chediak-Higashi (CHS) é rara uma doença de herança autossômica recessiva que pode acometer tanto humanos quanto outros mamíferos, caracterizada por albinismo oculocutâneo parcial, sangramento excessivo, infecções bacterianas recorrentes, e a ocorrência de graves disfunções das células derivadas da medula óssea, incluindo uma complicação fatal conhecida como fase acelerada ou síndrome hemofagocítica, envolvendo infiltração multivisceral por linfócitos CD8 T policlonais ativados e macrófagos. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684). (Tardieu M, Lacroix C, Neven B, Bordignon P, Basile GS. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2005; 106: 40-42) (Harris E, Wang N, Wu W, Weatherford A, Lozanne A, Cardelli J. Dictyostelium LvsB mutants model the lysosomal defects associated with Chediak-Higashi syndrome. *Molecular Biology of the Cell* 2002; 13:656-669). As infecções recorrentes ocorrem pelo acometimento do sistema imune, e os pacientes apresentam grandes grânulos lisossomais presentes em seus leucócitos. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684).

A CHS foi primeiramente descrita em 1943 por Beguez-Cesar, Steinbrick em 1948, Chediak em 1953 e Higashi em 1954. (Premalata C, Devil L, Madhumathi DS, Appaji L.

Chediak-Higashi syndrome masquerading as acute leukemia: the significance of lymphocyte inclusions. J Clin Oncol 2006; 24(21):3505-7). É uma desordem de imunodeficiência autossômica recessiva causada por mutações em um único gene caracterizado em 1996 como um gene regulador do tráfico lisossomal (LYST) ou gene CHS1 localizado em 1q42-43. O gene CHS codifica uma proteína chamada reguladora do tráfico lisossomal responsável pela síntese, manutenção do armazenamento e secreção dos grânulos em vários tipos de células. (Premalata C, Devil L, Madhumathi DS, Appaji L. Chediak-Higashi syndrome masquerading as acute leukemia: the significance of lymphocyte inclusions. J Clin Oncol 2006; 24(21):3505-7)

Na CHS ocorre um decréscimo do número de grânulos densos e agregação anormal associado a uma tendência ao sangramento, mas com manutenção do número normal de plaquetas (Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima T, Schueler A, Rueff C. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. J Bras Patol Med Lab 2006; 5: 321-332)

A doença é comumente detectada em torno de 5 anos de idade, e os pacientes são afetados por freqüentes e severas infecções piogênicas da pele, pulmões e trato respiratório, secundário a função anormal dos neutrófilos. (Premalata C, Devil L, Madhumathi DS, Appaji L. Chediak-Higashi syndrome masquerading as acute leukemia: the significance of lymphocyte inclusions. J Clin Oncol 2006; 24(21):3505-7)

O grau de hipopigmentação na CHS pode variar e os achados oculares resultam da redução ou ausência de pigmento em todo o olho. O sangramento está associado ao reduzido número de grânulos densos e é normalmente leve a moderado. Infecções recorrentes, predominantemente por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* β -hemolítico, não são incomuns. Achados neurológicos como neuropatias cranial e periférica, degeneração espinocerebelar, e convulsões, estão associados com infiltrados linfohistiocíticos do sistema nervoso. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684). As manifestações neurológicas surgem em sua maioria em adultos jovens, porém não foram descritas grandes séries de pacientes com esses sintomas pois apenas 10% dos pacientes com CHS apresentam uma forma leve da doença e sobrevivem na infância sem transplante de medula óssea. (Tardieu M, Lacroix C, Neven B, Bordigoni P, Basile GS. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. Blood 2005; 106: 40-42), sendo que a maioria dos pacientes que não se submetem a transplante de medula óssea morrem de síndrome linfoproliferativa

(Certain F, Barrat F, Pastural L, Deist FL, Goyo-Rivas J. Protein truncation test of LYST reveals heterogenous mutations in patients with Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2000; 95:979-983)

Aproximadamente 85% dos pacientes com CHS vivenciam a chamada fase acelerada, durante a qual experimentam envolvimento difuso dos órgãos, incluindo disfunção hepática, pancitopenia e baixa imunidade. As manifestações hemorrágicas podem aumentar neste período devido a trombocitopenia e redução da função hepática. (Neunert CE, Journeycake JM. *Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684).

As manifestações hematológicas associadas com a CHS refletem a anormalidade dos grânulos densos. O diagnóstico é confirmado pela demonstração de grânulos peroxidase-positivos em diferentes linhas celulares, particularmente os leucócitos polimorfonucleares. O diagnóstico precoce tem sido demonstrado com amniocentese e amostra de vilo coriônico, e por meio de biópsias de couro cabeludo e amostras de sangue para avaliação de neutrófilos e grandes lisossomos. (Neunert CE, Journeycake JM. *Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684).

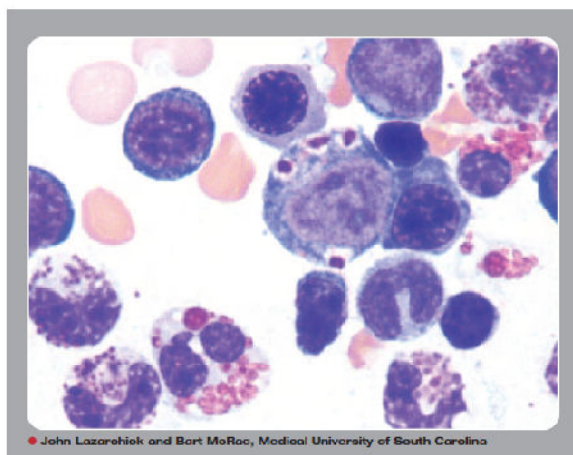


FIGURA 5 – Aspirado de medula óssea de uma mulher de 17 anos de idade com síndrome de Chediak-Higashi. Estão presentes inclusões gigantes no citoplasma da célula precursora mielóide (centro da imagem). Notar nos granulócitos e eosinófilos os grandes múltiplos grânulos citoplasmáticos característicos dessa doença.

FONTE: Lazarchick J, McRee B. *Blood* 2005; 105

4.1.5 Síndrome de Paris-Trousseau

A Síndrome de Paris-Trousseau (PTS), uma variante da síndrome de Jacobsen, é uma rara síndrome autossômica dominante caracterizada por trombocitopenia associada a grânulos α gigantes e dismegacariopoiese ao exame da medula óssea (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684), e está associada a uma haplodeficiência do cromossomo 11 (deleção no 11q23.3-4) A trombocitopenia pode ser crônica ($<50 \times 10^9/L$), apesar da sobrevivência das plaquetas ser normal (Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias. Haematologica/the hematology journal 2007;92(9)1158-1164), e está associada com um defeito qualitativo plaquetário secundária à secreção inadequada de grandes grânulos α e o sangramento é geralmente leve. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684). Os grânulos α gigantes podem representar fusão granular após liberação da plaqueta. (Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias. Haematologica/the hematology journal 2007;92(9)1158-1164).

Ocasionalmente a contagem plaquetária pode aumentar rapidamente após o nascimento ou até mesmo se normalizar. (Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias. Haematologica/the hematology journal 2007;92(9)1158-1164).

As plaquetas circulantes são frequentemente grandes, e algumas possuem grânulos α gigantes característicos. (Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias. Haematologica/the hematology journal 2007;92(9)1158-1164). A medula óssea de pacientes com PTS mostra duas populações distintas de megacariócitos. Apesar da ativação e agregação plaquetárias serem normais, se as duas populações de células forem observadas separadamente fica claro que há um comprometimento na liberação do conteúdo do grânulo α naquelas células com grânulos gigantes. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684).

A PTS é uma variante da síndrome de Jacobsen, uma síndrome muito mais frequentemente encontrada, em que a deleção 11q.23 pode levar a defeitos cardíacos congênitos, trigonocefalia (fechamento precoce da sutura metópica – FIGURAS 6 e 7),

dismorfismos faciais, baixa estatura, retardo mental, infecções respiratórias, atraso do desenvolvimento, e mal funcionamento de múltiplos órgãos. Todos esses achados clínicos são menos freqüentes na PTS. Pancitopenia e/ou trombocitopenia também podem ser encontrados em alguns pacientes com síndrome de Jacobsen. (Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias. Haematologica/the hematology journal 2007;92(9)1158-1164). (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684).

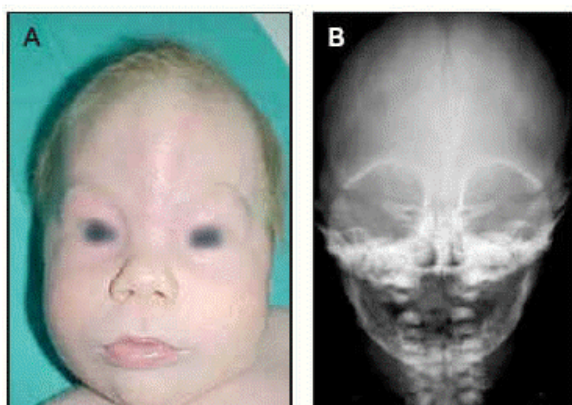


FIGURA 6 – Criança com trigonocefalia

FONTE: <http://www.neurocirurgia.com/diagnostico/trigonocefalia/imagenes/1.gif> , acessado em 11/08/2010

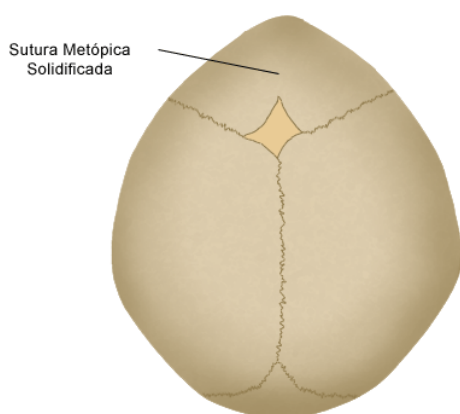


FIGURA 7 – Sutura metópica solidificada observada na trigonocefalia

FONTE: <http://www.neurocirurgia.com/diagnostico/trigonocefalia/imagenes/2.gif>, acessado em 11/08/2010

4.1.6 Síndrome de Quebec (Quebec Platelet Syndrome)

A síndrome de Quebec (QPS) ou Fator V de Quebec é uma doença rara autossômica dominante com aumento da expressão megacariocítica e armazenamento de ativador de plasminogênio uroquinase-like (u-PA), com contagem plaquetária normal ou reduzida. (George JN. Quebec platelet syndrome: from de bench to the family. *Blood* 2004; 104:8) (McKay H, Derome F, Haq MA, Whittaker S et al. Bleeding risks associated with inheritance of Quebec platelet disorder. *Blood* 2004; 104:159-165). Sua prevalência em Quebec é de 1:300.000. (Diamandis M, Paterson AD, Rommens JM, Veljkovic DK et al. Quebec platelet disorder is linked to the urokinase plasminogen activator gene (PLAU) and increases expression of the linked allele in megakaryocytes. *Blood* 2009; 113:1543-46)

O u-PA gera plasmina, causando degradação do fibrinogênio plaquetário e de outras proteínas dos grânulos α importantes para a homeostase. (George JN. Quebec platelet syndrome: from de bench to the family. *Blood* 2004; 104:8). É caracterizada ainda pela ausência do Fator V nos grânulos α plaquetários, sendo que a concentração plasmática do Fator V permanece normal. As proteínas plaquetárias na QPS são armazenadas adequadamente; no entanto, sofrem proteólise precocemente em consequência ao aumento da concentração de plasminogênio uroquinase-like dos grânulos α e defeito na função da protrombinase. A degradação do Fator V associada a proteínas dos grânulos α como P-selectina, fibrinogênio e multimerina resulta em hemorragia. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684).

A causa genética da QPS foi associada recentemente a herança de uma região do cromossomo 10 que contém o gene u-PA (PLAU). (Veljkovic DK, Rivard GE, Diamandis M, Blavignac J et al. Increased expression of urokinase plasminogen activator in Quebec platelet disorder is linked to megakaryocyte differentiation. *Blood*, 2009; 113:1535-42)

A QPS pode cursar com hematomas desproporcionais ao trauma, com epistaxe, que surge com uma frequência cerca de duas vezes maior nos indivíduos acometidos, hematúria, que se resolve espontaneamente sem necessidade de tratamento, e hemoartrose sendo relatada com um sintoma comum da doença. Pacientes com QPS observados em um estudo também demonstraram a ocorrência de sangramento anormal após transcorridas 24

horas da extração dentária. (McKay H, Derome F, Haq MA, Whittaker S et al. *Bleeding risks associated with inheritance of Quebec platelet disorder. Blood* 2004; 104:159-165).

Embora algumas mulheres com QPS tenham recebido terapia profilática com inibidores fibrinolíticos durante o parto, algumas tiveram parto sem complicações sem esta terapia, e nenhuma apresentou sangramento com necessidade de tratamento com inibidor fibrinolítico durante a gestação. (McKay H, Derome F, Haq MA, Whittaker S et al. *Bleeding risks associated with inheritance of Quebec platelet disorder. Blood* 2004; 104:159-165).

Diferentemente de outras doenças associadas aos grânulos α , os pacientes não tem o sangramento resolvido através da transfusão plaquetária, mas parecem responder bem aos inibidores fibrinolíticos. Estudos anteriores mostraram uma diminuição da resposta ao estímulo com epinefrina, e estudos mais recentes tem usado a tromboelastografia para demonstrar que há um aumento da lise de coágulos pré-formados em pacientes com QPS. Mesmo assim, os resultados desses testes podem variar, e nenhum padrão uniforme foi observado. A avaliação direta das concentrações de proteínas plaquetárias pelo ELISA pode ser diagnóstica. (Neunert CE, Journeycake JM. *Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684).

Em geral, o sangramento de indivíduos com QPS não mostrou relação com a redução da contagem plaquetária ou maior armazenamento de u-PA. No entanto, aqueles pacientes com QPS e problemas de cicatrização tem plaquetopenia significativa, e aqueles com hematúria tem aumento significativo do armazenamento de u-PA nas plaquetas. (McKay H, Derome F, Haq MA, Whittaker S et al. *Bleeding risks associated with inheritance of Quebec platelet disorder. Blood* 2004; 104:159-165).

4.1.7 Trombastenia de Glanzmann

A Trombastenia de Glanzmann (GT) é uma doença autossômica recessiva hereditária, descrita pela primeira vez em 1918 como um novo tipo de púrpura em um paciente com contagem plaquetária dentro da normalidade, ausência de retração do coágulo, e tempo de sangramento prolongado. Alguns anos mais tarde esses achados foram atribuídos à deficiência de glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), um abundante receptor de superfície plaquetária sintetizado nos megacariócitos. Ocorre devido a redução importante

ou mesmo ausência de agregação plaquetária em resposta a múltiplos agonistas fisiológicos pelas anormalidades na GPIIb e/ou na GPIIIa. (Kannan M, Ahmad F, Yadav BK, Kumar P, Jain P et al. Carrier detection in Glanzmann Thrombasthenia. American Society for Clinical Pathology 2008; 130:93-98) (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684).

É causada por mutações nos genes codificadores GPIIb ou GPIIIa, que resultam em anormalidades qualitativas ou quantitativas nas proteínas de membrana plaquetárias, porém apresenta contagem plaquetária dentro da normalidade, assim como tamanho, forma e meia-vida das plaquetas. As plaquetas apresentam adesão normal ao subendotélio vascular, podem secretar o conteúdo dos grânulos e realizar as funções normais de sinalização. O defeito ocorre na agregação plaquetária. (Kannan M, Ahmad F, Yadav BK, Kumar P, Jain P et al. Carrier detection in Glanzmann Thrombasthenia. American Society for Clinical Pathology 2008; 130:93-98) (Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima T, Schueler A, Rueff C. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. J Bras Patol Med Lab 2006; 5: 321-332) (Handin RI, Kroll MH, Harrison CN. Inherited platelet disorders. American Society of Hematology 1 (2005) 396-402) Ocorre com maior frequência em determinadas populações étnicas com aumento da incidência de consangüinidade, como indianos, iranianos, iraquianos, árabes palestinos e jordanianos, e ciganos franceses. Homens e mulheres podem ser igualmente afetados. (Kannan M, Ahmad F, Yadav BK, Kumar P, Jain P et al. Carrier detection in Glanzmann Thrombasthenia. American Society for Clinical Pathology 2008; 130:93-98) (Kannan M, Ahmad F, Yadav BK, Kumar P, Jain P et al. Carrier detection in Glanzmann Thrombasthenia. American Society for Clinical Pathology 2008; 130:93-98) (Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima T, Schueler A, Rueff C. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. J Bras Patol Med Lab 2006; 5: 321-332)

É classificada de acordo com a quantidade e a qualidade de glicoproteína presente. O tipo I representa doença grave, com menos de 5% de glicoproteína normal presente. O tipo II é um fenótipo moderado com níveis de glicoproteína atingindo 10% a 20%. Em um tipo de doença variante, os pacientes tem níveis relativamente normais de glicoproteína, porém com um aparente defeito qualitativo do receptor. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684).

O diagnóstico de GT deve ser considerado naqueles pacientes com contagem plaquetária dentro da normalidade e sem alteração na morfologia das plaquetas, mas com história de sangramento mucocutâneo significante. A maioria das crianças apresenta

sintomas antes dos 5 anos de idade. O risco de sangramento é maior nos pacientes mais jovens e acredita-se que tal risco diminua ao longo do crescimento. Nos adultos, a maioria dos sangramentos está associada a traumas ou cirurgias. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684)

Portadores da doença podem ser identificados por análise protéica através da citometria de fluxo e Western blot ou por análise genética direta. A análise protéica é um meio imediato de diagnóstico e é o meio de escolha em muitos países. No estudo de Kannan et al, foi observado que a citometria de fluxo constitui o método de maior sensibilidade quando comparado ao Western blot. (Kannan M, Ahmad F, Yadav BK, Kumar P, Jain P et al. Carrier detection in Glanzmann Thrombasthenia. *American Society for Clinical Pathology* 2008; 130:93-98)

Os pacientes com GT geralmente apresentam sangramento mucocutâneo, além de púrpuras, epistaxe, sangramento gengival e menorragia. Hemorragia gastrointestinal, hematúria e hemorragia intracraniana, embora presentes, não ocorrem com frequência. É comum que pacientes tenham sangramento significativo necessitem de hemotransusão em algum momento da vida, sendo a aloimunização plaquetária uma séria complicação deste procedimento. Além disso, alguns pacientes podem desenvolver anticorpos contra o complexo GPIIb/IIIa, o que torna a terapia transfusional ineficaz. Estudos clínicos mostram que pacientes com GT refratários à transfusão de plaquetas podem ser tratados com fator recombinante VIIa, que pode salvar vidas e permitir a realização de intervenções cirúrgicas de emergência. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684) (Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima T, Schueler A, Rueff C. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. *J Bras Patol Med Lab* 2006; 5: 321-332) (Handin RI, Kroll MH, Harrison CN. Inherited platelet disorders. *American Society of Hematology* 1 (2005) 396-402)

4.2 Alterações quantitativas

4.2.1 Desordens relacionadas ao MYH9

As desordens relacionadas ao MYH9 (MYH9-RD) são um grupo de macrotrombocitopenias autossômicas dominantes que antes se acreditava ser representada por diferentes entidades clínicas. Devido a uma base genética comum, o termo MYH9-RD é utilizado para indicar um espectro de condições autossômicas dominantes herdadas caracterizadas por várias combinações de macrotrombocitopenia, inclusões citoplasmáticas nos neutrófilos, nefrite, surdez e catarata. (Ma ESK, Wong CLP, Shek TWH, Hui SP. Hematologic and genetic characterization of an MYH9-related disorder in a Chinese family. *Haematologica*, 2006; 91:1002-1003) Embora a anomalia de May-Hegglin, síndrome de Sebastian, síndrome de Epstein e síndrome de Fechtner tenham uma grande variedade de sintomas, eles agora são considerados como uma representação diversa fenotípica de uma doença mesma. As apresentações clássicas dessas desordens estão descritas na TABELA IV. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684).

Doença	Apresentação clínica clássica
Síndrome de Fechtner	Nefrite, perda auditiva neurosensorial, catarata, macrotrombocitopenia, inclusões leucocitárias
Síndrome de Epstein	Nefrite, perda auditiva neurosensorial, catarata, macrotrombocitopenia
Síndrome de Sebastian	Macrotrombocitopenia e inclusões leucocitárias
Síndrome de May-Hegglin	Macrotrombocitopenia e inclusões leucocitárias

TABELA IV – Apresentações clássicas das doenças cuja terminologia era anteriormente usada para designar as desordens relacionadas ao MYH9

FONTE: Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684

Essas variações fenotípicas dependem da associação de plaquetas gigantes com combinações variáveis de corpos Döhle-like nos leucócitos, nefrite, perda auditiva neurosensorial e catarata. (Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias. *Haematologica/the hematology journal* 2007;92(9) 1158-1164)

A síndrome de Sebastian foi primeiramente descrita em 1990 por Greinacher, tendo sido relatados apenas 4 casos, e a síndrome de Epstein, descrita por Epstein em 1972, teve 17 casos relatados até então. (Mhaweck P, Saleem A. *Inherited giant platelet disorders classification and literature review. American Society of Clinical Pathologists 2000; 113:176-190*)

Todas as MYH9-RD envolvem mutações no gene MYH9, codificador da miosina não-muscular de cadeia pesada IIA (MYH9 NMMHC-IIA), a única miosina de cadeia pesada encontrada nos neutrófilos e nas plaquetas. A função protéica é necessária para distribuição celular, mobilidade e manutenção da estrutura citoplasmática. A distribuição anormal de tubulina encontrada na MYH9-RD leva a alteração da forma plaquetária. (Neunert CE, Journeycake JM. *Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684*). Desde a identificação do gene MYH9, foram observadas 20 mutações diferentes em 65 famílias sem parentesco em todo o mundo. (Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. *Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. Haematologica 2002; 87:860-880*)

A MYH9 é expressa em diferentes tecidos, incluindo plaquetas, leucócitos, rins e cóclea. Estudos genéticos sugerem que mutações no MYH9 estão envolvidas na patogênese da macrotrombocitopenia, sangramento, surdez, catarata e nefrite. (Martignetti, J. *Editorial, comments and views: five (un)easy pieces: the MYH9-related giant platelet syndromes. Haematologica 2002; 87:897-902*)

As MYH9-RD são caracterizadas por algumas manifestações hemorrágicas, plaquetas grandes no esfregaço periférico e, na maioria dos casos, inclusões Döhle-like nos granulócitos. Esta associação foi primeiramente descrita por May e Hegglin em 1945. (Pujol-Moix N, Kelley MJ, Hernandez A, Muñoz-Diaz E, Español I. *Ultrastructural analysis of granulocyte inclusions in genetically confirmed MYH9-related disorders. Haematologica 2004; 89:330-337*) (Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. *Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. Haematologica 2002; 87:860-880*). Os achados hematológicos na MYH9-RD estão presentes ao nascimento e consistem de macrotrombocitopenia e inclusões leucocitárias. Estas inclusões, chamadas de corpos Döhle-like por sua semelhança com os corpos Döhle encontrados em quadros infecciosos (Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. *Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. Haematologica 2002; 87:860-880*), são grandes agregados de miosina e aparecem como pequenas inclusões em azul-claro próximos a periferia do citoplasma quando vistos na

microscopia de luz (FIGURA 8). Embora patognomônico da MYH9-RD, os corpos Döhle não são observados em todo esfregaço de sangue periférico. (Neunert CE, Journeycake JM. *Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684). Nas MYH9-RD eles são observados em 25-75% dos neutrófilos, e mais raramente em eosinófilos e monócitos. Uma célula usualmente contém uma inclusão, embora três ou mais inclusões já tenham sido observadas em um mesmo neutrófilo. (Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. *Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. Haematologica* 2002; 87:860-880).

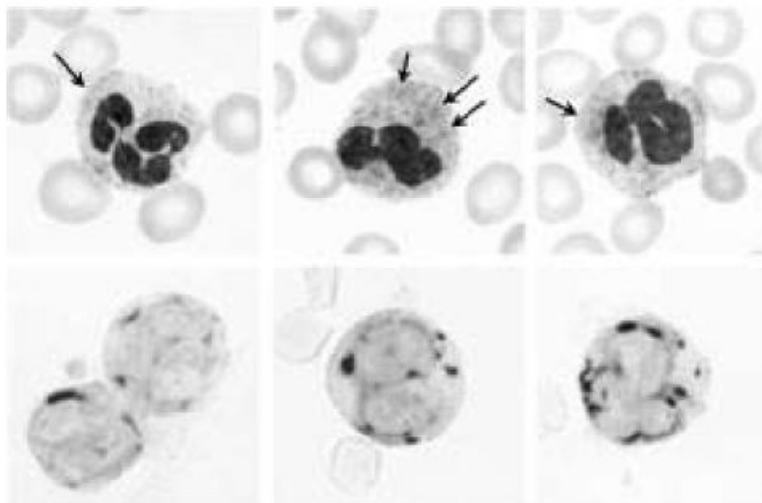


FIGURA 8 – Corpos Döhle-like em leucócitos polimorfonucleares são característicos das RD-MYH9. No esfregaço de sangue periférico (primeira linha) eles aparecem com coloração azul-claro, de forma circular ou em fusão. Sua identificação requer experiência. A imuniquímica (ou imunofluorescência) com anticorpos contra NMMHC-IIA (segunda linha), mostra que a miosina está agrupada no interior das inclusões leucocitárias, ao invés de estar uniformemente distribuída em todo o citoplasma. A imuniquímica é mais sensível que a coloração May-Günwald-Giemsa pois também identifica inclusões muito pequenas.

FONTE: Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. *Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. Haematologica* 2002; 87:860-880

Assim como a maioria das desordens plaquetárias congênicas, a apresentação clínica dos pacientes com MYH9-RD é altamente variável. A doença pode ser complicada

com perda auditiva neurosensorial, catarata e insuficiência renal. Em pacientes que a princípio acreditava-se ter manifestações hematológicas isoladas também foram identificados hematuria microscópica, catarata, e perda auditiva neurosensorial após um exame detalhado. Todos os pacientes com MYH9 devem ser monitorados para esses achados clínicos. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684). Tem sido relatados casos de infarto do miocárdio em pacientes idosos portadores da doença. (Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias. *Haematologica/the hematology journal* 2007;92(9) 1158-1164)

A contagem plaquetária pode ser normal, mas geralmente encontra-se em torno de 20 a $130 \times 10^9/L$, podendo em alguns casos ser encontrado trombocitopenia grave. A trombocitopenia resulta de uma trombocitopoiese ineficaz, uma vez que a quantidade de megacariócitos e meia-vida das plaquetas são normais e a esplenectomia não melhora a contagem plaquetária. A maioria dos pacientes tem uma média elevada do volume plaquetário (VPM), com até 40% das plaquetas maiores que $8\mu M$, e com exceção do tamanho aumentado, a aparência das plaquetas é normal à microscopia. O sangramento não é freqüente e raramente leva a risco de morte, sendo muitas vezes desproporcional à trombocitopenia. O diagnóstico pode ser suspeitado com base na clínica e no esfregaço periférico, mas os achados devem ser confirmados através da identificação da mutação no gene MYH9. Imunoquímica com anticorpos anti-NMMHC-IIA é mais sensível, mostrando uma distribuição irregular de miosina em todos os neutrófilos de todos os pacientes. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684). (Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias. *Haematologica/the hematology journal* 2007;92(9) 1158-1164) (Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. *Haematologica* 2002; 87:860-880)

4.2.2 Síndrome de Wiskott-Aldrich

A síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) é uma doença recessiva de imunodeficiência primária ligada ao X caracterizada por trombocitopenia, redução do tamanho plaquetário,

eczema, infecções recorrentes e risco aumentado de doenças auto-imunes e malignidades. (Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood* 2004; 104:4010-4019). É causada por mutações no gene WASP, que desempenha um papel crítico no citoesqueleto de actina, sendo que essas mutações resultam em 3 fenótipos distintos: a tríade clássica da WAS com trombocitopenia/plaquetas pequenas, infecções recorrentes como resultado da imunodeficiência, e eczema; a variante benigna XLT, caracterizada predominantemente por trombocitopenia/plaquetas pequenas; e neutropenia congênita sem achados clínicos característicos de WAS/XLT. (Westerberg L, Larsson M, Hardy SJ, Fernández C et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency leads to reduced B-cell adhesion, migration, and homing, and a delayed humoral immune response. *Blood* 2005; 105:1144-1152) (Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood* 2004; 104:4010-4019)

Foi primeiramente descrita em 1937 em um relato de 3 irmãos que tinham trombocitopenia, diarreia sanguinolenta, eczema e otite média recorrente. Após 15 anos Aldrich demonstrou a herança ligada ao X. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684).

Há relatos de que sua incidência seja estimada em 10 casos a cada um milhão de nascidos vivos, (Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood* 2004; 104:4010-4019) e na população européia seja de 1 caso para 250.000. (Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. *Haematologica* 2002; 87:860-880)

Os pacientes apresentam na infância manifestações hemorrágicas significantes, incluindo hemorragia após circuncisão, petéquias e diarreia sanguinolenta. Sangramento em mucosas é observado em 84% dos casos de WAS. Relatos têm mostrado que até 30% dos pacientes apresentam pelo menos um episódio de sangramento durante a vida e 2% sofrem um evento intracraniano. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684). Os recém-nascidos e crianças pequenas podem apresentar trombocitopenia, alergia ao leite e

hematoquezia. (Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. American Society of Hematology 2004; 390-406).

A gravidade da doença imune pode variar muito entre os pacientes, mas em todos os casos, as imunidades celular e humoral estão comprometidas, aumentando o risco de infecções virais, bacterianas e fúngicas, (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684) além de predisposição ao surgimento de eczema (frequentemente grave o bastante para levar a uma superinfecção), e doença proliferativa. (Westerberg L, Larsson M, Hardy SJ, Fernández C et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency leads to reduced B-cell adhesion, migration, and homing, and a delayed humoral immune response. Blood 2005; 105:1144-1152). (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684) Infecções bacterianas pulmonares são comuns e tipicamente ocorrem no primeiro ano de vida. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684)

No estudo realizado por Dupuis-Girod et al, foram revisados os registros de 55 pacientes com WAS no Hospital de Necker-Enfants Malads em Paris, de 1980 a 2000. Como resultado, 40 pacientes (72%) tiveram pelo menos uma complicação auto-imune ou inflamatória, sendo que pacientes com estes tipos de complicações constituem um grupo de alto risco com mau prognóstico. São complicações frequentes e seu tratamento depende de sua severidade. A anemia hemolítica foi identificada em 20 casos (36%), em todos os casos os primeiros sintomas surgiram antes dos 5 anos de idade. Outras complicações incluem neutropenia (25%), artrite (29%), vasculite da pele (22%), vasculite cerebral (7%), doença inflamatória intestinal (9%) e doença renal (3%). A média de sobrevida na população foi de 14,5 anos. A anemia auto-imune e a vasculite cerebral são particularmente graves, com pequena resposta aos esteróides e outros tratamentos imunossupressores. (Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk, factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. Pediatrics 2003; 111:e622-e627)

Os níveis aumentados de IgM conferem maior probabilidade de desenvolver auto-imunidade e está associada a um pior prognóstico. Se anemia ou trombocitopenia são encontrados, um teste de Coombs direto e um teste anticorpos anticitoplasma devem ser realizados. Uma vez que houve o desenvolvimento de auto-imunidade, é necessário

considerar intervenções agressivas, como transplante de medula óssea. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684).

A contagem plaquetária inferior a $70 \times 10^9/L$ está incluída no critério de diagnóstico formal e o volume das plaquetas é diminuído, tipicamente a metade de uma criança normal, (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684) sendo que a única entidade na qual são identificadas tais plaquetas distintas são pacientes com infecção TORCH (toxó-rubéola-citomegalovírus-herpes) ou CMV. (Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. *American Society of Hematology* 2004; 390-406). A origem da trombocitopenia não está esclarecida. Tem-se sugerido que o aumento da destruição plaquetária no baço seja secundária a fosfatidilserina amplificada na superfície da plaqueta. Defeitos intrínsecos das plaquetas, diminuição da vida média quando infusão de plaquetas autólogas e melhora da trombocitopenia após esplenectomia reforçam a idéia da presença de aumento da destruição plaquetária. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684). Há ainda diminuição na resposta de agregação plaquetária. (Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias. *Haematologica/the hematology journal* 2007;92(9) 1158-1164)

Além da trombocitopenia, a WAS é uma importante imunodeficiência congênita com inabilidade de produção de anticorpos anti-polissacarídeos, resultando em predileção a sepse pneumocócica. (Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. *American Society of Hematology* 2004; 390-406).

A maioria das crianças afetadas tem número de linfócitos circulantes normal, mas freqüentemente desenvolvem linfopenia em torno de 6 a 8 anos, possivelmente pelo aumento da apoptose. (Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood* 2004; 104:4010-4019)

O teste definitivo para a presença da proteína WASP pode ser realizada utilizando-se citometria de fluxo e anticorpos anti-WASP, podendo ser identificados os pacientes com ausência completa da proteína. A análise mutacional direta pode ser feita na tentativa de se identificar as mutações em pacientes WASP-positivos ainda com suspeita do diagnóstico, no entanto, em até 10% dos pacientes nenhuma mutação é identificada. (Neunert CE,

Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684).

O tratamento do sangramento agudo consiste em transfusão de plaquetas, (Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima T, Schueler A, Rueff C. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. *J Bras Patol Med Lab* 2006; 5: 321-332) sendo que o prognóstico sombrio dos pacientes com o fenótipo WAS justifica o uso de procedimentos como o transplante de células-tronco, que por si mesmo está associado a considerável morbidade e morbimortalidade potencial. (Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood* 2004; 104:4010-4019)

4.2.3 Trombocitopenias amegacariocíticas

Trombocitopenia grave no período neonatal ocorre em 0,5% a 1% das crianças. As causas adquiridas incluem trombocitopenia neonatal alo e autoimune, sepse, infecções virais congênicas, e complicações perinatais, como insuficiência placentária e asfixia. Embora a contagem plaquetária e os sintomas hemorrágicos possam ser evidentes, essas condições se resolvem relativamente rápido ou podem ser tratadas com imunomoduladores, como a gamaglobulina intravenosa. A trombocitopenia congênita grave também se apresenta freqüentemente nos primeiros dias de vida. Ao contrário das causas adquiridas, no entanto, as plaquetas são normais em tamanho e a baixa contagem plaquetária não se resolve. Essas trombocitopenias congênicas podem ser distinguidas por meio de aspirado de medula óssea e biópsia, que mostram ausência ou redução significativa da produção megacariocítica. Os distúrbios melhor caracterizados são a síndrome de trombocitopenia com ausência do rádio (TARS) e a trombocitopenia amegacariocítica congênita (CAMT). (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 21 (2007) 663-684)

A TARS é uma entidade autossômica recessiva caracterizada por anomalias dos membros, particularmente ausência de rádio associada a trombocitopenia hipomegacariocítica. Seu primeiro relato data de 1956 por Gross ET cols, sendo o critério diagnóstico desenvolvido por Halls e cols em 1969. (Silva A, Morais L, Rocha C, Costa E, Valente E ET al. Trombocitopenia e ausência de rádio (Síndrome TAR) – caso clínico.

Acta Pediátrica Portuguesa 2001; 32:47-50) (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684)

Trata-se de uma patologia rara cuja incidência não está bem determinada e sua base de herança genética não está bem estabelecida. Em um levantamento baseado em um registro espanhol de malformações congênitas, foram identificados 6 casos nos últimos 20 anos, o que corresponde a uma frequência estimada de 0,42 por 100.000 nascidos vivos. . (Silva A, Morais L, Rocha C, Costa E, Valente E ET al. Trombocitopenia e ausência de rádio (Síndrome TAR) – caso clínico. Acta Pediátrica Portuguesa 2001; 32:47-50) (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684)

É mais frequente no sexo feminino e o diagnóstico é habitualmente feito ao nascimento. Clinicamente caracteriza-se por alteração dos membros, com ausência ou hipoplasia bilateral do rádio em 100% dos casos podendo associar-se a hipoplasia do cúbito, defeitos das mãos e dos membros inferiores (FIGURA 9). A ausência ou hipoplasia bilateral do rádio associada a presença de polegar é característica patognomônica e permite distinguir a TARS da anemia de Fanconi e da trissomia 18 que podem apresentar ausência de rádio e do polegar. Ocasionalmente observa-se a presença de anomalias cardíacas congênicas, como a tetralogia de Fallot e defeitos do septo atrial. Anomalias genitourinárias também foram descritas em alguns doentes. A alergia a proteína do leite de vaca está descrita em 20% dos casos. (Silva A, Morais L, Rocha C, Costa E, Valente E ET al. Trombocitopenia e ausência de rádio (Síndrome TAR) – caso clínico. Acta Pediátrica Portuguesa 2001; 32:47-50)

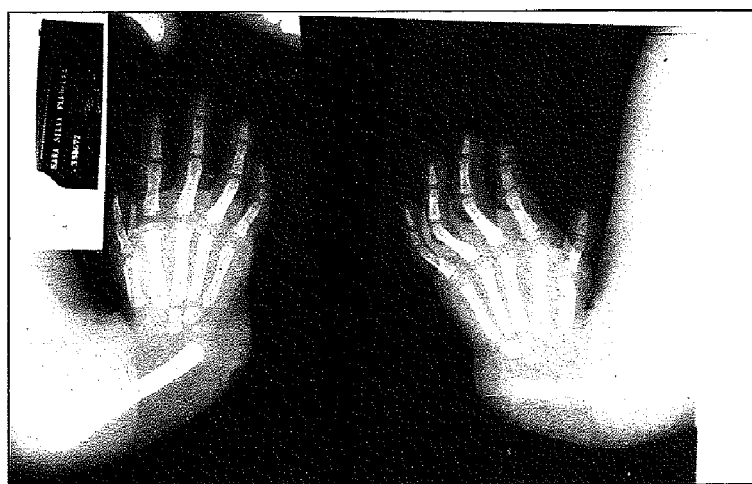


FIGURA 9 – Aplasia do rádio com hipoplasia do cúbito

FONTE: [Silva A, Morais L, Rocha C, Costa E, Valente E ET al. Trombocitopenia e ausência de rádio \(Síndrome TAR\) – caso clínico. Acta Pediátrica Portuguesa 2001; 32:47-50](#)

As alterações hematológicas estão mais evidentes nos primeiros meses de vida, consistindo em trombocitopenia, com contagem plaquetária inferior a $50 \times 10^9/L$ em 95% dos casos, com diminuição ou ausência de megacariócitos na medula óssea. Leucocitose, eosinofilia e anemia também podem estar presentes. O prognóstico das crianças com TARS depende da gravidade de trombocitopenia nos primeiros meses de vida. A mortalidade e a morbimortalidade é maior nesse período pelo alto risco de hemorragia gastrointestinal ou cerebral. A trombocitopenia é grave somente durante o primeiro ano de vida, a partir de quando verifica-se o aumento progressivo da contagem de plaquetas, o que contribui para diminuição da morbimortalidade, até atingir a normalidade na idade adulta. ([Silva A, Morais L, Rocha C, Costa E, Valente E ET al. Trombocitopenia e ausência de rádio \(Síndrome TAR\) – caso clínico. Acta Pediátrica Portuguesa 2001; 32:47-50](#)) ([Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. Haematologica 2002; 87:860-880](#))

A TARS associa-se a atraso do desenvolvimento em apenas 7% dos casos e ocorre freqüentemente em indivíduos que tiveram hemorragia intracraniana no primeiro ano de vida. No entanto, pode ocorrer atraso motor devido às malformações ósseas dos membros inferiores. O diagnóstico pré-natal pode ser feito por meio de ecografia que evidencia aplasia bilateral do rádio associada a trombocitopenia estabelecida por cordocentese. ([Silva A, Morais L, Rocha C, Costa E, Valente E ET al. Trombocitopenia e ausência de rádio \(Síndrome TAR\) – caso clínico. Acta Pediátrica Portuguesa 2001; 32:47-50](#))

A trombocitopenia congênita amegacariocítica (CAMT) é uma rara síndrome autossômica recessiva semelhante à TARS e tipicamente se apresenta com trombocitopenia grave, que pode evoluir para pancitopenia, e freqüentemente é diagnosticada ao nascimento ou ao longo do primeiro mês de vida. Os pacientes afetados têm um número reduzido de megacariócitos na medula óssea ao nascimento e cerca de 10% a 30% dos casos apresentam anomalias ortopédicas ou neurológicas. A hemorragia intracraniana não é um achado raro e os outros tratamentos que não seja a transfusão plaquetária são praticamente ineficazes. ([Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders.](#)

Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-684) (Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias. Haematologica/the hematology journal 2007;92(9) 1158-1164) (Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. American Society of Hematology 2004; 390-406)

A causa molecular da CAMT é a deficiência na expressão ou função do receptor da trombopoietina, c-mpl. Os pacientes com CAMT mostram uma resposta deficiente a trombopoietina na formação da colônia megacariocítica. Podem evoluir para o desenvolvimento de pancitopenia, uma vez que há redução do número de precursores eritróides e mielóides. (Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. Haematologica 2002; 87:860-880)

A maioria das crianças apresenta ainda na infância precoce sangramento grave, com hemorragia intracraniana, gastrointestinal e pulmonar. (Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. Hematology/Oncology Clinics of North America 21 (2007) 663-68)

5. CONCLUSÃO

O diagnóstico das alterações congênitas plaquetárias não é fácil. Doenças adquiridas, que são relativamente comuns, devem ser cuidadosamente excluídas no processo de investigação. Uma vez estabelecido que a desordem é hereditária, o modo de herança é útil no diagnóstico diferencial. (Mhaweck P, Saleem A. *Inherited giant platelet disorders classification and literature review. American Society of Clinical Pathologists 2000; 113:176-190*) É importante ressaltar que muitas doenças hereditárias que cursam com trombocitopenia são falsamente diagnosticadas como púrpura trombocitopênica imunológica. (Nurden AT, Nurden P. *Inherited thrombocytopenias. Haematologica/the hematology journal 2007;92(9) 1158-1164*)

Deve-se lembrar que tais alterações plaquetárias são raras e a classificação destes distúrbios é uma tentativa de promover a compreensão dos transtornos e fornecer uma análise abrangente sobre esse tópico. (Mhaweck P, Saleem A. *Inherited giant platelet disorders classification and literature review. American Society of Clinical Pathologists 2000; 113:176-190*)

Como terapia, em caso de episódios de pequenos sangramentos, nenhum tratamento é necessário. No entanto, para episódios de hemorragias mais graves, a transfusão plaquetária é o tratamento de escolha. (Mhaweck P, Saleem A. *Inherited giant platelet disorders classification and literature review. American Society of Clinical Pathologists 2000; 113:176-190*)

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Handin RI, Kroll MH, Harrison CN. Inherited platelet disorders. *American Society of Hematology* 2005; 1:396-402.
2. Neunert CE, Journeycake JM. Congenital platelet disorders. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2007; 21:663-684
3. Angiollilo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *European Heart Journal* 2010; 31:17-28
4. Guyton AC, Hall JE. *Fisiologia médica*. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p.394-404.
5. D'Andrea G, Chetta M, Margaglione M. Inherited platelet disorders: thrombocytopenias and thrombocytopathies. *Blood Transfus* 2009; 7:278-292
6. Kouklakis G, Efremidou EI, Papageorgiou MS, Pavlidou E, Manolas KJ, Liratzoupoulos N. Complicated Crohn's-like colite, associated with Hermansky-Pudlak Syndrome, treated with Infliximab: a case report and a brief review of the literature. *Journal of Medical Case Reports* 2007; 1-7
7. Hurford MT, Sebastiano C. Hermansky-Pudlak Syndrome: report of a case and review of the literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2008; 1:550-554
8. Lee ACW, Poon KH, Lo WH, Wong LG. Chronic ulcerative gastroduodenitis as a first gastrointestinal manifestation of the Hermansky-Pudlak syndrome in a 10-year-old child. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14:2939-2941
9. Ware J, Russel S, Ruggeri ZM. Generation and rescue of a murine model of platelet dysfunction: The Bernard-Soulier syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000; 97:2803-2808
10. Balduini CL, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. *Haematologica* 2002; 87:860-880
11. Mhaweck P, Saleem A. Inherited giant platelet disorders classification and literature review. *American Society of Clinical Pathologists* 2000; 113:176-190
12. Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. *American Society of Hematology* 2004; 390-406
13. Castro HC, Ferreira BLA, Nagashima T, Schueler A, Rueff C. Plaquetas: ainda um alvo terapêutico. *J Bras Patol Med Lab* 2006; 5: 321-332
14. Nurden P, Jandrot-Perrus M, Combrié R, Winckler J, Arocas V. Severe deficiency of glycoprotein VI in a patient with gray platelet syndrome. *Blood* 2004; 104:107-114
15. Drouin A, Favier R, Massé JM, Debili N, Schmitt A. Newly recognized cellular abnormalities in the gray platelet syndrome. *Blood* 2001; 98:1382-1391

16. Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias. *Haematologica/the hematology journal* 2007;92(9) 1158-1164
17. Tardieu M, Lacroix C, Neven B, Bordigoni P, Basile GS. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2005; 106: 40-42
18. Certain F, Barrat F, Pastural L, Deist FL, Goyo-Rivas J. Protein truncation test of LYST reveals heterogenous mutations in patients with Chediak-Higashi syndrome. *Blood* 2000; 95:979-983
19. Premalata C, Devil L, Madhumathi DS, Appaji L. Chediak-Higashi syndrome masquerading as acute leukemia: the significance of lymphocyte inclusions. *J Clin Oncol* 2006; 24(21):3505-7
20. Harris E, Wang N, Wu W, Weatherford A, Lozanne A, Cardelli J. Dictyostelium LvsB mutants model the lysosomal defects associated with Chediak-Higashi syndrome. *Molecular Biology of the Cell* 2002; 13:656-669
21. George JN. Quebec platelet syndrome: from de bench to the family. *Blood* 2004; 104:8
22. McKay H, Derome F, Haq MA, Whittaker S et al. Bleeding risks associated with inheritance of Quebec platelet disorder. *Blood* 2004; 104:159-165
23. Diamandis M, Paterson AD, Rommens JM, Veljkovic DK et al. Quebec platelet disorder is linked to the urokinase plasminogen activator gene (PLAU) and increases expression of the linked allele in megakaryocytes. *Blood* 2009; 113:1543-46
24. Veljkovic DK, Rivard GE, Diamandis M, Blavignac J et al. Increased expression of urokinase plasminogen activator in Quebec platelet disorder is linked to megakaryocyte differentiation. *Blood* 2009; 113:1535-42
25. Pujol-Moix N, Kelley MJ, Hernandez A, Muñiz-Diaz E, Español I. Ultrastructural analysis of granulocyte inclusions in genetically confirmed MYH9-related disorders. *Haematologica* 2004; 89:330-337
26. Martignetti J. Editorial, comments and views: five (un)easy pieces: the MYH9-related giant platelet syndromes. *Haematologica* 2002; 87:897-902
27. Ma ESK, Wong CLP, Shek TWH, Hui SP. Hematologic and genetic characterization of an MYH9-related disorder in a Chinese family. *Haematologica* 2006; 91:1002-1003
28. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk, factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003; 111:e622-e627

29. Westerberg L, Larsson M, Hardy SJ, Fernández C et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency leads to reduced B-cell adhesion, migration, and homing, and a delayed humoral immune response. *Blood* 2005; 105:1144-1152
30. Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood* 2004; 104:4010-4019
31. Silva A, Morais L, Rocha C, Costa E, Valente E ET al. Trombocitopenia e ausência de rádio (Síndrome TAR) – caso clínico. *Acta Pediátrica Portuguesa* 2001; 32:47-50
32. Kannan M, Ahmad F, Yadav BK, Kumar P, Jain P et al. Carrier detection in Glanzmann Thrombasthenia. *American Society for Clinical Pathology* 2008; 130:93-98.