

## Macrotrombocitopenia Isolada Crónica Hereditária - Estudo de uma Família Portuguesa

MARIKA BINI ANTUNES<sup>1</sup>, ELÍSIO COSTA<sup>1</sup>, SARA MORAIS<sup>2</sup>, JOSÉ BARBOT<sup>1</sup>

### Resumo

Apresenta-se uma família com macrotrombocitopenia hereditária crónica (MHC) documentada em 6 elementos pertencentes a 3 gerações. A *propositus* era uma criança com 7 anos de idade, enviada à Consulta de Hematologia por trombocitopenia moderada ( $90 \times 10^9/L$ ), encontrada ocasionalmente em hemograma pré-operatório de amigdalectomia e adenoidectomia. Tratava-se de uma criança saudável, sem antecedentes patológicos de doença hemorrágica. Na história familiar era referida trombocitopenia em tia e duas primas paternas. O esfregaço de sangue periférico revelava anisocitose plaquetária, assim como a presença de plaquetas gigantes (4%), sendo que o VPM e o PDW eram superiores aos +2DP da média. A avaliação da hemostase primária mostrava um tempo de sangria e tempo de obstrução (PFA100) normais, com um estudo de lumi-agregometria com padrão de agregação normal em resposta aos diferentes agonistas. Aglutinação com ristocetina ausente com 1 mg e presente com 1,5 mg. As curvas de libertação de ATP mostravam uma resposta diminuída. A quantificação das glicoproteínas plaquetárias (CD61, CD41a, CD42b) por citometria de fluxo revelava-se normal. Foi decidido realizar terapêutica profilática com DDAVP no pré-operatório, sendo que não se registou hemorragia anormal.

Em conclusão a MCH deve ser considerada face a uma trombotocitopenia ligeira a moderada. Uma contagem de plaquetas aos familiares mais próximos poderá ser a forma mais simples de proceder na orientação diagnóstica.

**Palavras-chave:** plaquetas; macrotrombocitopenia hereditária crónica; plaquetas gigantes.

### Summary

#### Chronic Isolated Macrotrombocitopenia - A Portuguese Family Study

We report the case of a family with chronic hereditary macrotrombocitopenia (CHM) documented in 6 members of three different generations.

A seven years old female-child was referenciated to our haematology department because of a moderate trombocitopenia ( $90 \times 10^9/L$ ). She was a healthy child, with no history of hemorrhagic disease. The trombocitopenia was found out occasionally during a pre-operative routine analysis. In the familiar history thrombocitopenia was referred in two cousins and an aunt. The peripheral blood smear showed platelet anisocytosis and giant platelets (4%). The VPM and PDW were +2SD up the media.

The primary haemostasis study showed a normal bleeding time and PFA-100. The lumiaggregometry study showed a normal aggregation pattern in response to different agonists. Agglutination was absent with ristocetin 1 mg and present with ristocetin 1,5 mg. The ATP realising curves showed a diminished response. Quantification of platelet surface antigens (CD61, CD41a, CD42b) by flow cytometry study was normal.

We decided to administer DDAVP preoperatively as a prophylactic measure and there was no abnormal bleeding during surgery (amigdalectomy and adenoidectomy surgery).

In conclusion MCH must be considered when a mild to moderate trombocitopenia is present. A platelet count to the family members could be the easiest and best form to do the diagnosis.

### Introdução

A trombocitopenia é o distúrbio hemostático mais comum encontrado na prática clínica, sendo a sua etiologia em cerca de 50% dos casos de tipo autoimune<sup>(1)</sup>.

As trombocitopenias congénitas constituem um grupo heterogéneo de patologias que têm vindo a ser classificadas em subgrupos de acordo com o padrão de transmissão e com a presença ou não de sintomatologia hemorrágica, de alterações na morfologia e função plaquetária assim como de inclusões leucocitárias.

Dentro das macrotrombocitopenias é possível identi-

1-Serviço de Hematologia do Hospital de Crianças Maria Pia.  
2-Serviço de Hematologia Clínica do Hospital Geral de Santo António.

Correspondência: José Barbot  
Serviço de Hematologia  
Hospital de Crianças Maria Pia  
Rua da Boavista, 827  
4050-111 Porto

Email: hematologia@hmariapia.min-saude.pt

ficar situações em que o distúrbio é exclusivamente quantitativo (anomalia de May Hegglin e síndrome de Fechtner e Sebastian) e situações em que se associa um distúrbio qualitativo, como no síndrome de Bernard Soulier, síndrome de Gray ou na doença de von Willebrand tipo IIb<sup>(2)</sup>.

Uma entidade tem sido descrita recentemente com a designação de MACROTROMBOCITOPENIA HEREDITÁRIA ISOLADA CRÔNICA (MHC)<sup>(1)</sup>.

A MHC é caracterizada por transmissão autossômica dominante, trombocitopenia ligeira a moderada e aumento do volume plaquetário médio (VPM).

A semivida plaquetária é normal, o que se torna importante no diagnóstico diferencial com as trombocitopenias de destruição periférica acentuada, particularmente a PTI<sup>(3)</sup>.

O doseamento de trombopoietina sérica é normal, em contraste com o que acontece nas hipoplasias medulares clássicas em que se encontra aumentado<sup>(4)</sup>.

O mecanismo patogénico na base da MHC parece estar relacionado com uma diminuição da libertação plaquetária da medula óssea, estimada como sendo 20-40% do normal<sup>(1)</sup>.

O padrão de agregação plaquetária é heterogéneo, existindo referência na literatura a situações com resposta diminuída a pelo menos um agente agonista, com agregação aumentada (15% dos casos segundo um estudo publicado em 1997) ou com ausência de alterações significativas<sup>(1)</sup>.

A sintomatologia hemorrágica é menor pelo que o seu diagnóstico é muitas vezes ocasional, o que torna difícil o conhecimento da sua prevalência.

### Caso Clínico

Apresenta-se o caso clínico de uma criança com 7 anos de idade, enviada à Consulta de Hematologia por trombocitopenia moderada ( $90 \times 10^9/l$ ), encontrada ocasionalmente em hemograma pré-operatório de amigdalectomia e adenoidectomia. Tratava-se da primeira filha de pais jovens e não consanguíneos.

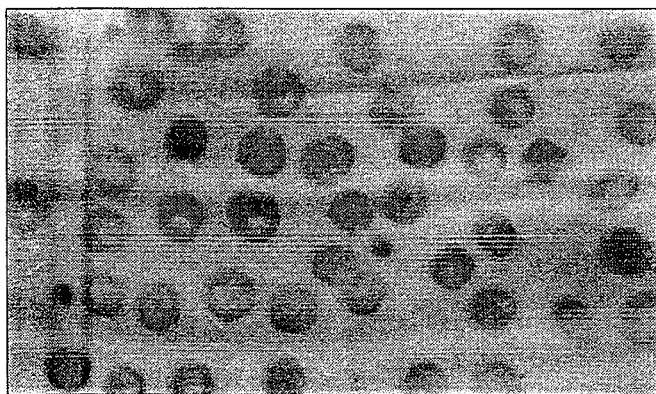


Fig. 1 - Esfregaço de sangue periférico com presença de plaquetas gigantes.

A criança apresentava-se saudável, sem antecedentes patológicos de doença hemorrágica, infecção recente ou história de ingestão medicamentosa. Na história familiar era referida trombocitopenia em tia e duas primas paternas. Decidiu-se proceder a realização de contagem e estudo de morfologia plaquetária na doente e nos familiares mais próximos para esclarecer a etiologia da trombocitopenia.

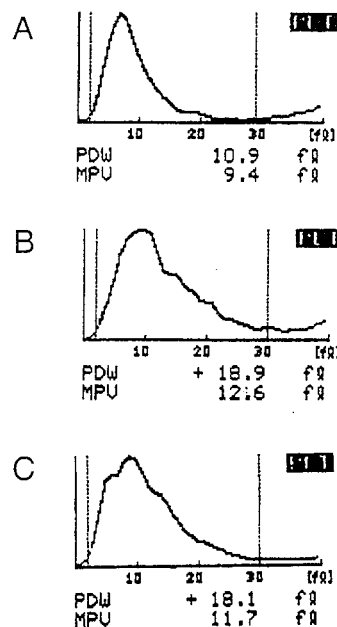


Fig. 2 - Histogramas do volume plaquetário. A - controlo; B - criança; C - pai

O esfregaço de sangue periférico da doente e do pai revelava anisocitose plaquetária, assim como a presença de plaquetas gigantes (4%) (Fig 1), sendo que o volume plaquetário médio (VPM) e a distribuição plaquetária (PDW) eram superiores aos +2DP da média (VPM- 12,6 fl [8,37-11,78 fl, n=85]; PDW= 18,9 fl [9,26-15,06 fl, n=85]) (Fig. 2). Conseguiu-se documentar presença de macrotrombocitopenia em 6 elementos pertencentes a 3 gerações (Fig. 3).

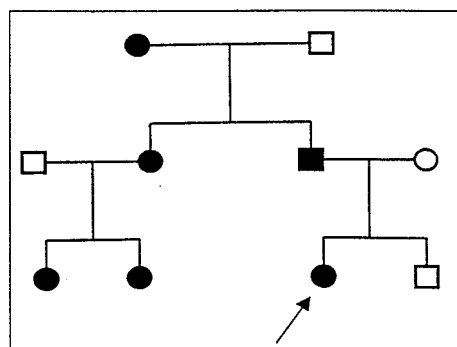


Fig. 3 - Árvore genealógica da família.

A avaliação da Hemostase primária da criança mostrava um tempo de sangria e tempo de obstrução (PFA 100) normais. O estudo de lumi-agregometria apresentava um padrão de agregação normal em resposta aos agonistas colagénio (2 ug/ml), ácido araquidónico (1 uM) e ADP (2 uM). No entanto, a capacidade de aglutinação em resposta a ristocetina 1 mg/ml era escassa e as curvas de libertação de ATP mostravam uma resposta diminuída (Fig. 4). A quantificação das glicoproteínas plaquetárias (CD 61, CD41a, CD42b) por citometria de fluxo revelava-se normal.

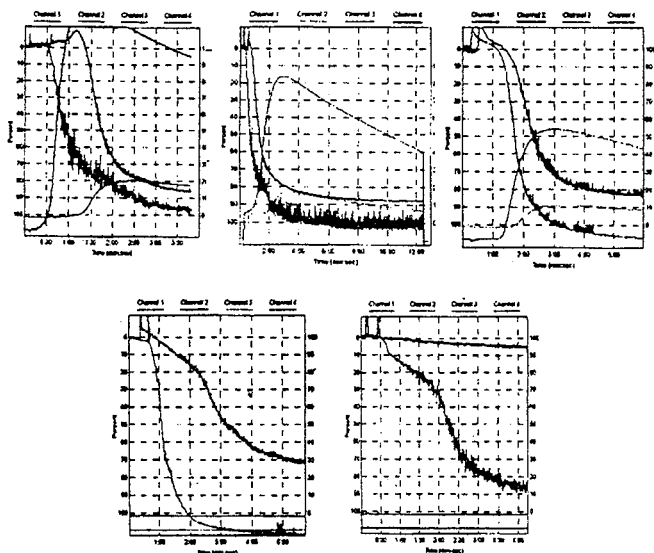


Fig. 4 - Curvas de agregação e libertação plaquetária. A- Colagénio, B- ADP, C- Ácido araquidónico, D- Ristocetina 1,5 mg/ml e E- Ristocetina 1,0 mg/ml.

Por questões de precaução foi decidido realizar terapêutica profilática com desmopressina (DDAVP) (0,3 ug/kg diluído em 15-30 ml de solução salina isotónica) no pré-operatório, sendo que não se registou hemorragia anormal.

### Comentários

A prevalência de trombocitopenia hereditária poderá estar subestimada. Na literatura podemos encontrar, por exemplo, publicações que referem doentes classificados inicialmente como portadores de PTI crônica cujo diagnóstico foi sucessivamente revisto face a ineficácia da terapêutica com corticoides e imunoglobulinas e a evidência do carácter familiar do distúrbio.

O reconhecimento precoce desta síndrome com o auxílio da anamnese familiar poderá portanto evitar diagnósticos errados e tratamentos dispendiosos e com possíveis efeitos secundários nocivos<sup>(5,6)</sup>.

Nesta criança a documentação laboratorial de disfunção plaquetária foi incipiente mas suficiente para con-

cluir a decisão de proceder a medicação pré-operatória com DDAVP.

Esta decisão encontra consensos na bibliografia recente, sendo que a utilidade e eficácia da desmopressina está provada nas macrotrombocitopenias (síndrome de Bernard Soulier e síndrome de Gray platelet) e, mais em geral, nas disfunções plaquetárias congénitas<sup>(7, 8,9,10)</sup>.

O mecanismo de acção do DDAVP está provavelmente relacionado com um aumento dos multímeros do factor de von Willebrand com conseqüente promoção da adesão e agregação plaquetária.

Em conclusão, a MHC deve ser considerada face a uma trombocitopenia ligeira a moderada com aumento do VPM e ausência de outras alterações clínicas e hematológicas. Estudos adicionais poderão ser importantes para a exclusão de outras trombocitopenias familiares de risco hemorrágico acrescido.

### Bibliografia

1. Fbris F, Cordiano I, Salvan F, et al. Chronic isolated macrothrombocytopenia with autosomal dominant transmission: a morphological and qualitative platelet disorder. *Eur J Haematol* 1997;58:40-45.
2. Goodnight SH, Hathaway WE. Disorders of Haemostasis and Thrombosis. *Mc Grow Hill* 2001.
3. Erslev AJ, Palascak JE, Shaikh BS, Martinez J. Platelet kinetics in autosomal dominant macrothrombocytopenia. *J Lab Clin Med* 1998;131:488-495.
4. Gouin-Thibault I, Cassinat B, Chomienne C, Rain JD, Najean Y, Schlageter MH. Is the thrombopoietin assay useful for differential diagnosis of thrombocytopenia? Analysis of a cohort of 160 patients with thrombocytopenia and defined platelet life span. *Clin Chem* 2001;47:1660-1665.
5. Najean Y, Lecompte T. Hereditary thrombocytopenias in childhood. *Semin Thromb Hemost* 1995;21:294-304.
6. Najean Y, Lecompte T. Genetic thrombocytopenia with autosomal dominant transmission: a review of 54 cases. *Br J Haematol* 1990;74:203-208.
7. Martinez-Murillo C, Quintana-Gonzalez S, Ambril-Fernandez R, et al. *Ver Invest Clin* 1997;49:281-286.
8. Cattaneo M, Pareti FI, Zighetti M, et al. Platelet aggregation at high shear is impaired in patients with congenital defects of platelet secretion and is corrected by DDAVP: correction with the bleeding time. *J Lab Clin Med* 1995;125:540-547.
9. Rao AK, Ghosh S, Sun L, Yang X, et al. Mechanisms of platelet dysfunction and response to DDAVP in patients with congenital platelet function defects. A double-blind placebo-DDAVP controlled trial. *Thromb Haemost* 1995;74:1071-1078.
10. Kosch A, Kehrel B, Nowak-Gottl U, Haberle J, Jurgens H. Thrombocytic alpha-delta-store-pool-disease: shortening of bleeding time after infusion of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin. *Klin Padiatr* 1999;211:198-200.