

# Trombocitopenia: más importante que encontrarla es saber porqué se presenta

Germán Campuzano Maya<sup>1</sup>

**Resumen:** la trombocitopenia, que representa el hallazgo más frecuente de las enfermedades hemorrágicas adquiridas, similar a la anemia y a la hipertensión, no es una enfermedad sino un signo que se expresa tanto en la clínica como en el laboratorio. El médico debe definir la enfermedad que expresa el signo y a través de estudios complementarios de acuerdo con la clínica, ofrecer un tratamiento adecuado y oportuno. Se definen cuatro grupos de trombocitopenia a saber: 1) por reducción en la producción de plaquetas, 2) por acortamiento de la vida media de las plaquetas, 3) por secuestración de las plaquetas, y 4) por hemodilución. Se hace un análisis de la clínica de las principales enfermedades con trombocitopenia.

**Palabras claves:** clínica, trombocitopenia, plaquetas, etiología, coagulación.

**Campuzano-Maya G.** Trombocitopenia: más importante que encontrarla es saber porqué se presenta. Medicina & Laboratorio 2007; 13: 111-152.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 61. Editora Médica Colombiana S.A., 2007®.

 Con la incorporación de los autoanalizadores de hematología o contadores electrónicos de células a la mayoría de los laboratorios clínicos, que incluyen de rutina en el hemograma el recuento de plaquetas y los nuevos parámetros relacionados con ellas, el hallazgo de trombocitopenia cada vez es más frecuente [1-4]. Frente a esta situación, en todos los casos de trombocitopenia, el laboratorio clínico, antes de informar el hemograma, debe verificar el hallazgo mediante la aplicación de un protocolo interno de trabajo, y el médico, antes de tomar una conducta terapéutica, debe confirmar la veracidad del hallazgo e identificar la causa de la trombocitopenia, siempre teniendo en cuenta que similar a la anemia, la fiebre o el dolor, la trombocitopenia no es un diagnóstico sino un signo, que se expresa más en el laboratorio que en la clínica.

El objetivo de este módulo, soportado necesariamente con una amplia bibliografía, es revisar la trombocitopenia como un hallazgo de laboratorio y como un signo clínico, punto de partida para el diagnóstico de una amplia gama de enfermedades con ella asociadas. En este módulo, que complementa otros dos módulos que sobre la trombocitopenia se han publicado en Medicina & Laboratorio [5, 6], se tratarán los aspectos generales relacionados con las plaquetas y la trombocitopenia y la clasificación fisiopatológica, dejando para un próximo módulo los aspectos del laboratorio clínico en el estudio del paciente con trombocitopenia. Al finalizar el módulo se espera que esté en condiciones de identificar las diferentes formas clínicas de la trombocitopenia y que a partir de este conocimiento pueda abordar la utilización de las ayudas de diagnóstico que serán objeto de análisis en un futuro módulo.

<sup>1</sup> Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Profesor, *Ad Honorem*, Universidad de Antioquia. Director, Laboratorio Clínico Hematológico S.A. Medellín, Colombia. Correspondencia: Carrera 43C No. 5-33, Medellín, Colombia. e-mail: gcampuzano@hematologico.com

## Aspectos generales

### Las plaquetas

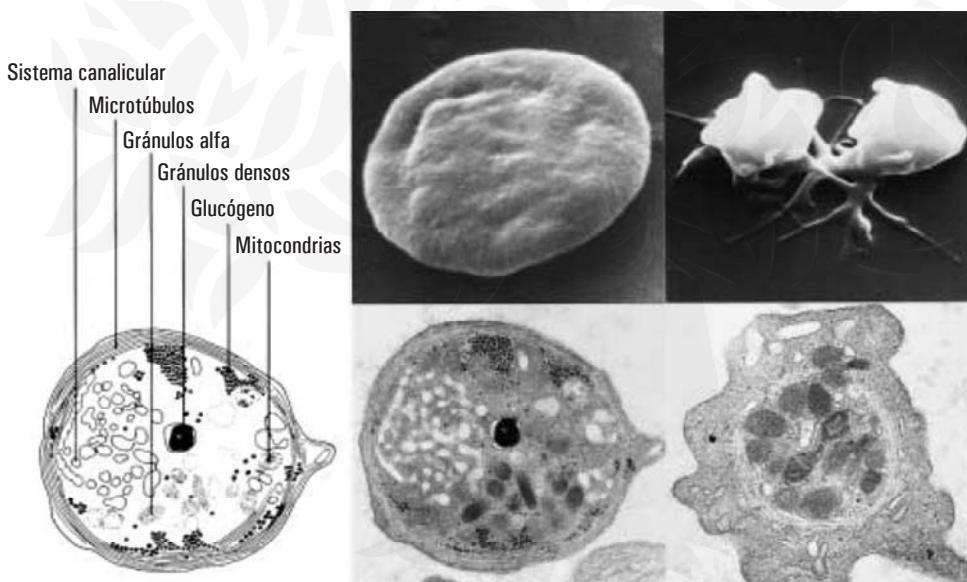
Las plaquetas son pequeños fragmentos acelulares producidos por los megacariocitos (células poliploidies) originarios de la medula ósea. El recuento de las plaquetas oscila entre 150.000 y 450.000 por  $\mu\text{L}$ , tienen un volumen medio (tamaño) que oscila entre 7 a 9 fL, equivalente al 20% del volumen de los eritrocitos, y una vida media de 7 a 9 días [7]. Las plaquetas son indispensables para la hemostasia primaria y son las responsables del proceso que termina con la formación del «trombo blanco» [8]. En la **figura 1** se reproducen los aspectos morfológicos más relevantes de las plaquetas [9] y en la **figura 2** se esquematiza su papel en la formación del tapón hemostático [8].

### Definición de trombocitopenia

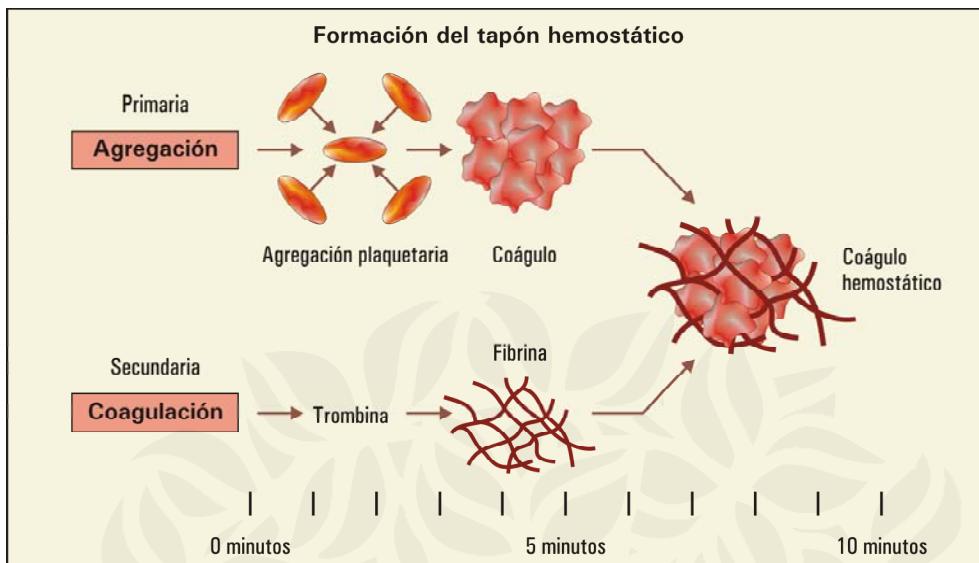
La trombocitopenia se define como la disminución del número absoluto de plaquetas en la sangre periférica por debajo de 150.000 por  $\mu\text{L}$  (valor de referencia: 150.000 a 450.000 por  $\mu\text{L}$ ) [10, 11].

### Prevalencia de la trombocitopenia

Con la incorporación de los autoanalizadores de hematología a los laboratorios clínicos, la trombocitopenia, después de la anemia, es el hallazgo más frecuente del hemograma: se estima que el 0,9% de los pacientes con una enfermedad aguda y entre en 25% y el 46% de los pacientes en unidad de cuidados intensivos presentan algún grado de trombocitopenia [12-14].



**Figura 1.** Microscopia electrónica de plaquetas en reposo y activada. Las fotografías superiores muestran por microscopia de barrido a una plaqueta normal circulante (imagen izquierda, x20000) y a una plaqueta activada con pseudópodos (imagen derecha, x10000). Las fotografías inferiores muestran las mismas imágenes por microscopia de transmisión (imagen izquierda, x21000 e imagen derecha, x30000). La imagen inferior derecha muestra la contracción del anillo microtubular alrededor de los gránulos, con la consecuente formación del pseudópodo. Fotografías tomadas por James G. White y Marci Krumwiede. Tomado con autorización de George JN. Haemostasis and fibrinolysis. In Stein JH, et als. Internal Medicine, 5<sup>a</sup> ed. Mosby, St. Louis. 1998; 534-540 [9].



**Figura 2. Formación del tapón hemostático.** La hemostasis tiene como finalidad la formación del tapón hemostático e incluye procesos de vasoconstricción, agregación plaquetaria y síntesis de trombina y fibrina. La hemostasis primaria es el proceso en el cual se forma el tapón plaquetario en el sitio de la lesión. Ocurre en segundos después de la lesión y su función es parar el sangrado. La hemostasis secundaria incluye las reacciones del sistema de coagulación que concluyen con la formación de fibrina; este proceso tarda varios minutos. La fibrina se encarga de dar mayor fuerza al tapón hemostático primario. A pesar de que la figura presenta ambos eventos de forma separada, la hemostasis primaria y la hemostasis secundaria están ligadas. Por ejemplo, las plaquetas activadas aceleran la coagulación plasmática, en tanto que los productos de la coagulación plasmática, como la trombina, estimulan la agregación plaquetaria [8].

### Manifestaciones clínicas de la trombocitopenia

En términos generales, las manifestaciones clínicas sólo aparecen cuando el recuento de plaquetas está por debajo de 80.000 por  $\mu\text{L}$  y las manifestaciones que ponen en riesgo la vida usualmente se presentan cuando el recuento de plaquetas está por debajo de 10.000 por  $\mu\text{L}$ . Cuando la trombocitopenia pasa los límites en donde empieza a ser sintomática, ésta se manifiesta particularmente por petequias, equimosis y sangrado por cavidades naturales, las cuales usualmente se relacionan con la severidad de la trombocitopenia. De las diferentes manifestaciones de la trombocitopenia, las principales son las siguientes:

- **Petequia:** lesión característica de la trombocitopenia, definida como una pequeña mancha en la piel, de menos de un cm, debida a efusión interna de sangre que no desaparece con la digitopresión. A medida que aumenta la severidad de la trombocitopenia, las petequias aumentan, se hacen confluyentes y aparecen las equimosis. En la **figura 3** se muestran abundantes lesiones petequiales en miembro inferior de paciente con un recuento plquetario de 5.000 por  $\mu\text{L}$ .
- **Equimosis:** o «morados», son lesiones hemorrágicas subdérmas que se presentan usualmente asociadas a traumas mínimos en individuos con trombocitopenia o fragilidad vascular aumentada, particularmente en mujeres. En la **figura 4** se muestran equimosis en abdomen de paciente que recibe eritropoyetina subcutánea, con un recuento de plaquetas de 5.000 por  $\mu\text{L}$ .

- Epistaxis: episodios hemorrágicos por las fosas nasales. Pueden presentarse por trombocitopenia, telangiectasia hemorrágica hereditaria y en la enfermedad de von Willebrand.
- Menorragia: se caracteriza por una menstruación inusualmente abundante o prolongada. Se presenta como un síntoma de trombocitopenia pero también puede ser una manifestación de una enfermedad de von Willebrand o la deficiencia de algunos factores de la coagulación.
- Hemorragia digestiva (hematemesis y melenas): se pueden presentar en cualquier tipo de diátesis hemorrágica, pero las enfermedades que con mayor frecuencia se asocian con esta manifestación son la anticoagulación, la telangiectasia hemorrágica hereditaria, y la enfermedad de von Willebrand, los seudoxantomas elásticos, la uremia y por supuesto, la trombocitopenia.
- Hemorragia urinaria (hematuria): puede presentarse con cualquiera de las enfermedades hemorrágicas relacionadas con el tracto digestivo, además de las hematurias relacionadas con enfermedades renales o vesicales.



**Figura 3.** Petequias en miembro inferior. Paciente con recuento plaquetario de 5.000 por  $\mu\text{L}$ .



**Figura 4.** Equimosis en zona perumbilical (por aplicación subcutánea de eritropoyetina) en paciente con recuento de plaquetas de 5.000 por  $\mu\text{L}$ .

## Clasificación de la trombocitopenia

Como en las anemias, la trombocitopenia es un signo que similar a la fiebre, la cefalea o el dolor tiene un origen que el médico debe identificar para tratar como la única aproximación acorde con el acto médico. La clasificación de las trombocitopenias puede hacerse: 1) de acuerdo con el tamaño de las plaquetas, 2) de acuerdo con el grado de anisocitosis plaquetaria, 3) de acuerdo con la etiología y 4) de acuerdo con la fisiopatología.

### Clasificación de acuerdo con el tamaño de las plaquetas

Esta clasificación es asimilable a la clasificación morfológica de las anemias de acuerdo con el tamaño de los eritrocitos. Gracias a los autoanalizadores de hematología el tamaño de las plaquetas, como volumen medio plaquetario, hace parte integral de los hemogramas tipo IV y V [1, 15, 16], siendo el volumen medio plaquetario normal de 6,9 fL a 10,5 fL [17]. De acuerdo con el tamaño de las plaquetas, las trombocitopenias pueden ser clasificadas en tres grupos a saber:

- Microtrombocíticas: cuando el volumen medio plaquetario está por debajo de 6,9 fL.
- Normotrombocíticas: cuando el volumen medio plaquetario está entre 6,9 fL y 10,5 fL.
- Macrotrombocíticas: cuando el volumen medio plaquetario está por encima de 10,5 fL.

## **Clasificación de acuerdo con el grado de anisocitosis**

Una vez más, como en el caso de las anemias, el grado de anisocitosis de las plaquetas puede ser determinado mediante el ancho de distribución de las paquetas, otro nuevo parámetro de los hemogramas tipo IV y V [15, 16], el equivalente al ancho de distribución de los eritrocitos en la clasificación de las anemias; siendo el ancho de distribución de las plaquetas de 15,4% a 16,8% [17], las trombocitopenias pueden ser clasificadas en:

- Homogéneas: cuando el ancho de distribución de las plaquetas está por debajo de 16,8%.
- Heterogéneas: cuando el ancho de distribución de las plaquetas está por encima de 16,8%.

## **Clasificación etiológica de la trombocitopenia**

Como en las anemias, el éxito del estudio del paciente trombocitopénico depende de la capacidad del médico o del sistema de salud para identificar la causa, y para llegar a esta, debe seguir guías y algoritmos que le permitan utilizar al máximo los recursos con el mínimo costo y trauma para el paciente. La clasificación etiológica, en la práctica, se logra a través de la clasificación fisiopatológica (ver **tabla 1**), la cual será el objetivo primordial del presente módulo.

## **Clasificación fisiopatológica de la trombocitopenia**

La fisiopatología de la trombocitopenia es similar a la de la anemia, pero la de la trombocitopenia está mucho menos difundida. Como se ha expresado, la clasificación fisiopatológica es el camino para la clasificación etiológica de la trombocitopenia. La clasificación fisiopatológica agrupa la etiología de la trombocitopenia de acuerdo con la causa íntima a saber: 1) por disminución de la producción de las plaquetas, 2) por destrucción o consumo aumentado de las plaquetas, 3) por secuestro de plaquetas, y 4) por hemodilución.

### **Trombocitopenia por disminución de la producción de las plaquetas**

La trombocitopenia asociada con la reducción total o parcial en la producción de las plaquetas puede ser de carácter hereditario o adquirido y se relaciona con un daño en sus precursores, células madre o células cepa, en los megacarioblastos, en los promegacariocitos y en los megacariocitos. Al menos tres grupos de enfermedades se asocian con este mecanismo: 1) trombocitopenias hereditarias, 2) trombocitopenias por trastornos generalizados de la medula ósea, y 3) trombocitopenias por trastornos aislados de los megacariocitos o de sus precursores.

#### **Trombocitopenias hereditarias**

Son muy poco frecuentes, además de como en un círculo vicioso, y como no se piensa en ellas, es posible que estén subdiagnosticadas. La mayoría son poco sintomáticas y algunas de ellas, como la trombocitopenia con ausencia de radio, tienen otras manifestaciones más llamativas que la trombocitopenia misma. A pesar de ser raras, la importancia de su diagnóstico radica en el hecho de que los pacientes afectados con estas enfermedades frecuentemente son objeto de manejo inadecuado por falta de un diagnóstico apropiado. Desde el punto de vista práctico, las trombocitopenias hereditarias pueden ser clasificadas en dos grandes subgrupos: 1) trombocitopenias hereditarias hipomegacariocíticas, y 2) trombocitopenias hereditarias con trombopoyesis ineficaz.

Tabla 1. Clasificación fisiopatológica de la trombocitopenia

**Trombocitopenia por disminución de la producción de las plaquetas**

Trombocitopenias hereditarias

Trombocitopenias hereditarias hipomegacariocíticas

Trombocitopenia con ausencia de radio

Trombocitopenia en la anemia de Fanconi

Trombocitopenia amegacariocítica congénita

Trombocitopenias hereditarias con trombopoyesis ineficaz

Trombocitopenia por trombopoyesis inefectiva normotrombocítica

Trombocitopenia por trombopoyesis inefectiva macrotrombocítica

Trombocitopenia por trombopoyesis inefectiva microtrombocítica

Trombocitopenias adquiridas

Trombocitopenia por trastornos generalizados de la célula madre

Trastornos hipoproliferativos no-neoplásicos de las células madre

Trastornos neoplásicos que afectan las células madre

Trombocitopenia por trastornos aislados de los megacariocitos o de sus precursores

Púrpura trombocitopénica amegacariocítica

Trombocitopenia por deficiencia de hierro

Trombocitopenia inducida por alcohol

**Trombocitopenia por destrucción o consumo aumentado de las plaquetas**

Trombocitopenia por mecanismos inmunológicos

Púrpura trombocitopénica autoinmune primaria

Púrpura trombocitopénica idiopática del adulto

Púrpura trombocitopénica idiopática aguda del niño

Púrpura trombocitopénica idiopática crónica del niño

Púrpura trombocitopénica idiopática en el embarazo

Púrpura neonatal aloinmune

Trombocitopenia cíclica

Trombocitopenia mediada inmunológicamente en enfermedades no-malignas

Trombocitopenia en el lupus eritematoso sistémico

Trombocitopenia en el síndrome antifosfolípido

Trombocitopenia mediada inmunológicamente en enfermedades infecciosas

Trombocitopenia mediada inmunológicamente en enfermedades malignas

Trombocitopenia mediada inmunológicamente en transfundidos

Trombocitopenia postransfusional

Trombocitopenia aloinmune pasiva

Trombocitopenia por rechazo aloinmune de plaquetas transfundidas

Trombocitopenia mediada inmunológicamente en transplantes

Trombocitopenia inducida por drogas

Trombocitopenia por mielosupresión

Trombocitopenia mediada inmunológicamente

Trombocitopenia por heparina

Drogas que producen/inducen hemólisis microangiopática

- Trombocitopenia por mecanismos no-inmunológicos
  - Púrpura trombótica trombocitopénica
  - Coagulación intravascular diseminada
  - Síndrome hemolítico urémico
  - Preeclampsia
  - Trombocitopenia asociada a hígado graso del embarazo
  - Trombocitopenia en enfermedades por bacterias y hongos
  - Trombocitopenia por contacto con superficies extrañas
    - Circulación extracorpórea
    - Puentes coronarios y cirugía cardiopulmonar
    - Trombocitopenia por hemodiálisis
    - Trombocitopenia por aféresis
  - Otras causas de trombocitopenia por destrucción o consumo aumentado

#### **Trombocitopenia por secuestro de plaquetas**

- Trombocitopenia por hiperesplenismo
- Trombocitopenia por hipotermia
- Trombocitopenia en pacientes politransfundidos

#### **Trombocitopenia por hemodilución**

- Trombocitopenia gestacional
- Trombocitopenia por transfusión masiva de líquidos

#### Trombocitopenias hereditarias hipomegacariocíticas

Las más representativas de este grupo son la trombocitopenia con ausencia de radio, la trombocitopenia en la anemia de Fanconi y la trombocitopenia amegacariocítica congénita.

#### *Trombocitopenia con ausencia de radio*

Es un síndrome autosómico recesivo caracterizado por trombocitopenia hipomegacariocítica con ausencia bilateral de radio, que usualmente se presenta como una enfermedad hemorrágica desde las primeras semanas de vida [18-20]. En la mayoría de los casos, debido a que los pacientes tienen otras alteraciones óseas, su diagnóstico se hace con facilidad desde el momento del nacimiento [19, 21] y hasta en el 20% de los pacientes presentan anomalías cardíacas [21]. Las plaquetas durante el primer año de vida oscilan entre 15.000 y 35.000 por  $\mu\text{L}$ , característicamente disminuyen durante los períodos de estrés y tienden a mejorar con la edad, sin que lleguen a normalizarse [21]. En estos pacientes, durante las etapas de estrés es frecuente observar reacción leucemoide con recuento de leucocitos por encima de 35.000 por  $\mu\text{L}$  y presencia de granulocitos inmaduros en más del 50% de los pacientes [21]. La morfología de las plaquetas es normal y en la medula ósea se encuentran megacariocitos disminuidos o ausentes. En un número importante de estos pacientes se encuentra hipoplasia eritroide concomitante. El diagnóstico prenatal se puede establecer por radiología o ultrasonido [22, 23] y estudios de sangre fetal [24].

#### *Trombocitopenia en la anemia de Fanconi*

La anemia de Fanconi es un síndrome autosómico recesivo caracterizado por anemia aplásica, que usualmente se manifiesta entre los cinco y los 10 años de edad [25]. En la mayoría de los casos, la trombocitopenia antecede al síndrome anémico [26]. Aparte de la anemia y la trombocitopenia, en la anemia de Fanconi se presentan otras alteraciones como retardo en

el crecimiento, malformaciones congénitas, especialmente displasia y ausencia de pulgar, y algunas veces ausencia de radio, anomalías neurológicas como microcefalia, microoftalmia, estrabismo y retardo mental. También, manifestaciones cutáneas como hiperpigmentación, manchas café con leche y áreas despigmentadas, trastornos renales y anomalías genitales como hipoplasia genital y criptorquidia en hombres [27, 28]. Además, estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar una leucemia aguda no-linfoide y múltiples alteraciones cromosómicas [27, 29].

#### *Trombocitopenia amegacariocítica congénita*

Es una enfermedad autosómica recesiva extremadamente rara, caracterizada por trombocitopenia aislada y ausencia de precursores megacariocíticos en la medula ósea. Se presenta como expresión de un defecto en el receptor de trombopoyetina (c-Mpl) por una mutación en el gen c-mpl [30-33]. En el curso de esta enfermedad puede haber compromiso de las otras series hematopoyéticas, llegando a dar un cuadro de anemia aplástica susceptible de resolverse con un trasplante de medula ósea [34].

#### *Trombocitopenias hereditarias con trombopoyesis ineficaz*

Las trombocitopenias hereditarias con trombopoyesis ineficaz se caracterizan por trombocitopenia en presencia de megacariocitos normales o aumentados, con el resto de precursores y parámetros del hemograma normales [19]. Son muchos los síndromes descritos dentro de esta categoría, síndromes que para efecto de clasificación se hace con relación al tamaño de las plaquetas en: 1) trombopoyesis inefectiva normotrombocítica, 2) trombopoyesis inefectiva macrotrombocítica, y 3) trombopoyesis inefectiva microtrombocítica.

#### *Trombocitopenia por trombopoyesis inefectiva normotrombocítica*

La característica más importante de esta forma de trombocitopenia es el tamaño de las plaquetas, el cual es normal (6,9 fL a 10,5 fL). A continuación se relacionan las entidades clínicas más representativas de este grupo:

**Trombocitopenia normotrombocítica aislada:** hay dos casos familiares reportados en la literatura con trombocitopenia autosómica dominante y volumen medio plaquetario normal, los cuales presentan una mutación en el brazo corto del cromosoma 10 [35]. En estos casos el número de megacariocitos es normal o ligeramente disminuido, pero se pueden observar micromegacariocitos con ploidía reducida y característicamente no hay progresión a aplasia medular. Un número alto de progenitores de megacariocitos sugiere un defecto en la maduración de éstos [35]. También se han reportado casos familiares con trombocitopenia autosómica dominante y plaquetas de tamaño normal [36, 37], algunos de ellos con anomalías en la función plaquetaria [36, 37].

**Trombocitopenia por el trastorno plaquetario de Québec:** es un desorden autosómico dominante descrito en dos grandes grupos familiares en Québec (Canadá), el cual se caracteriza por trombocitopenia y sangrado postrauma [38]. A pesar de que las plaquetas son estructuralmente normales, muchas de las proteínas contenidas en los gránulos alfa son proteolizadas, incluyendo los factores V, von Willebrand, fibrinógeno, multimerina y plasminógeno. Un informe reciente muestra un aumento de 100 veces en los niveles de uroquinasa plaquetaria, lo cual explicaría porqué los episodios de sangrado mejoran con la administración de agentes antifibrinolíticos y no con transfusiones de plaquetas [38].

**Trombocitopenia por enfermedad de von Willebrand tipo plaquetario:** es un desorden autosómico dominante, que se caracteriza por una trombocitopenia leve intermitente, sangrado leve, ausencia de multímeros HMW del factor von Willebrand y aumento de la agregación plaquetaria inducida por ristocetina. El defecto no se relaciona con la molécula von Willebrand, sino con la membrana plaquetaria, la cual presenta una reactividad aumentada al factor von Willebrand

[39]. La enfermedad de von Willebrand tipo 2B tiene una clínica similar, pero se acompaña de un factor von Willebrand anormal con una reactividad plaquetaria anormal, lo que conlleva a una trombocitopenia intermitente, particularmente durante el embarazo [40] y en períodos postoperatorios. También se han descrito pacientes con herencia autosómica recesiva [41].

**Trombocitopenia por talasemia ligada al cromosoma X:** se caracteriza por una trombocitopenia moderada, esplenomegalia, reticulocitosis y una alteración en la síntesis de hemoglobina, similar a una talasemia-beta menor [42, 43].

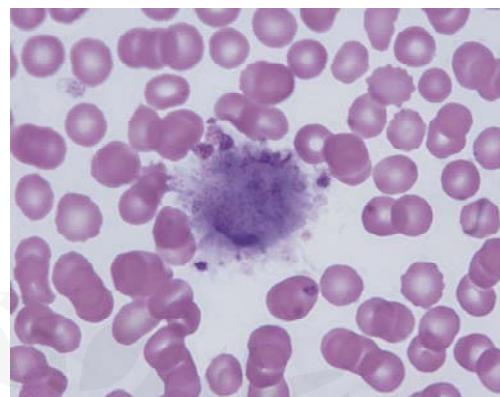
**Otras formas de trombocitopenia normotrombocítica:** existe otro desorden familiar con predisposición a desarrollar leucemia mieloide aguda, el cual se ha observado en varias familias no relacionadas entre ellas [44]. Se caracteriza por trombocitopenia autosómica dominante, volumen plaquetario normal, secreción alterada de plaquetas y una alta probabilidad de desarrollar, hasta el 30%, una leucemia mieloide [45]. En este desorden se ha identificado una haploinsuficiencia del factor de transcripción hematopoyético CBFA2 [45].

#### *Trombocitopenia por trombopoyesis inefectiva macrotrombocítica*

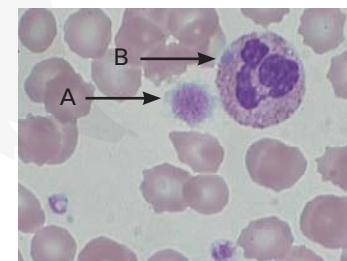
La característica más importante de esta forma de trombocitopenia es el tamaño de las plaquetas el cual está aumentado por encima de 10,5 fL. En la figura 5 se muestra un extendido de sangre periférica en donde se observa un macrotrombocito, célula característica de este grupo de trombocitopenias. A continuación se relacionan las entidades clínicas más representativas de este grupo:

**Trombocitopenia macrotrombocítica del Mediterráneo:** la macrotrombocitopenia/estomatitis mediterránea originalmente fue descrita en inmigrantes de origen mediterráneo en Adelaida, Australia [46-48], como una rara enfermedad metabólica relacionada con la fitoesterolemia, de origen recesivo [49], que también puede ser de origen adquirido tras administrar, en la hiperalimentación basada en emulsiones de lípidos derivados de soya, grandes cargas venosas de fitoesteroles (esteroles de origen vegetal) [50].

**Anomalía de May-Hegglín:** es una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por plaquetas gigantes, usualmente acompañada de trombocitopenia moderada e inclusiones características en los granulocitos y en los monocitos [51] (ver figura 6). Debido a que la trombocitopenia es moderada y que no hay manifestaciones clínicas importantes, en la mayoría de los pacientes pasa desapercibida y es hasta ahora, cuando se utilizan los autoanalizadores de hematología con mayor regularidad, cuando se está haciendo el diagnóstico con mayor frecuencia. La anomalía de May-Hegglín se ha encontrado asociada con otros síndromes menos conocidos como el síndrome de Alport (nefritis hereditaria y sordera) [52], el síndrome de Epstein (nefritis



**Figura 5.** Macrotrömbocto en sangre periférica. Obsérvese la relación de tamaño con algunas plaquetas normales cercanas al macrotrömbocto. 100X.



**Figura 6.** Anomalía de May-Hegglín. Obsérvese el macrotrömbocto (A) y el cuerpo de Döhle (B) en el polimorfonuclear neutrófilo. 100X.

hereditaria, sordera y macrotrombocitopenia) [53, 54] y el síndrome de Fechtner (nefritis hereditaria, sordera, macrotrombocitopenia e inclusiones en los leucocitos) [52, 54, 55]. Los pacientes usualmente presentan una trombocitopenia moderada que el autoanalizador puede malinterpretar como severa trombocitopenia [51, 56, 57] y clínicamente, síntomas hemorrágicos, de medios a moderados.

**Síndrome de Fetchner/síndrome de Sebastián:** en el síndrome de Fechtner y en el síndrome de Sebastián, de carácter autosómico dominante, las inclusiones leucocitarias están compuestas por filamentos dispersos, ribosomas y retículo endoplasmático en un patrón ultraestructural diferente al de los cuerpos de Döhle y al de las inclusiones de May-Hegglin [55, 58-61]. En tanto que las anormalidades en el síndrome de Sebastián se limitan a la macrotrombocitopenia y a las inclusiones leucocitarias [58, 60, 61], los pacientes con síndrome de Fechtner presentan glomerulonefritis y sordera, acompañadas algunas veces de cataratas [55, 59, 62].

**Síndrome de Epstein:** el síndrome de Epstein, de herencia autosómica dominante, se caracteriza por macrotrombocitopenia y síndrome de Alport sin inclusiones leucocitarias [53, 63, 64]. En algunos casos se observan anormalidades en la agregación plaquetaria [63]. La trombocitopenia se presenta en la infancia, en tanto que la albuminuria progresiva, la hematuria, la insuficiencia renal y el daño sensorineuronal en la audición que afecta predominantemente los tonos altos, aparecen en la niñez o juventud temprana. Algunas veces se puede presentar la macrotrombocitopenia y la sordera sin las anormalidades renales [65].

**Síndrome de plaqueta gris:** el síndrome de plaquetas grises es usualmente un desorden hereditario autosómico dominante (en algunos casos es autosómico recesivo) caracterizado por plaquetas grises, de gran tamaño y agranulares [66]. Generalmente la trombocitopenia y las alteraciones hemorrágicas son leves. Hay ausencia de los gránulos alfa en las plaquetas y en los megacariocitos debido a un defecto en su síntesis endógena [67] (ver figura 7).

**Trombocitopenia Paris-Trousseau:** la trombocitopenia Paris-Trousseau es un desorden hereditario autosómico dominante caracterizado por presencia de gránulos alfa de las plaquetas que no liberan su contenido después de la estimulación con trombina [68]. Un porcentaje pequeño de las plaquetas está aumentado de tamaño. En estos pacientes se presenta una delección de la parte distal del cromosoma 11 [68, 69].

**Síndrome plaquetario Montreal:** es un síndrome hereditario autosómico dominante caracterizado por presencia de plaquetas gigantes, sangrado, trombocitopenia, agregación plaquería espontánea y cambios de forma de las plaquetas una vez son activadas [70, 71]. La agregación plaquetaria anormal no está mediada por fibrinógeno y calcio. En este síndrome se ha identificado un defecto en la proteína plaquetaria calpaína [72].

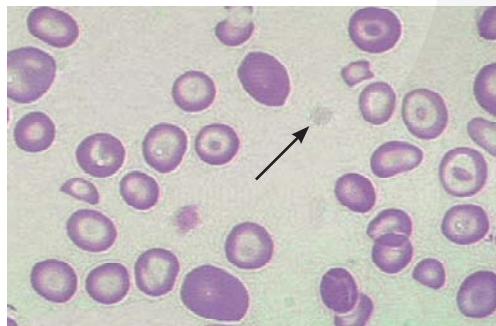


Figura 7. Síndrome de la plaqueta gris. Morfología: las plaquetas aparecen degranuladas. 100X.

**Plaqueta en «queso suizo»:** el nombre de plaquetas en «queso suizo» se usa para describir plaquetas de determinados pacientes con sangrado leve, macrotrombocitopenia, anormalidades en la función plaquetaria y dilatación del sistema canalicular de las plaquetas, demostrado ultrastructuralmente, causado por una alteración en la mobilización del calcio [73, 74]. Estos hallazgos morfológicos probablemente son el resultado de alteraciones metabólicas hereditarias en las plaquetas y de ciertas trombopatías adquiridas, tales como la mielodisplasia y la anemia perniciosa [75].

**Plaquetas con alteración en la actividad procoagulante:** se han informado varias familias con alteración en la actividad procoagulante de las plaquetas, acompañada de macrotrombocitopenia [76]. Algunas de ellas son el síndrome de Scott, caracterizado por un desorden en los fosfolípidos plaquetarios que no se acompaña ni de macrotrombocitos ni de trombocitopenia [77-79], y el síndrome de Stormorken en el cual se presenta trombocitopenia con macrotrombocitos y un perfil fosfolípido en la membrana plaquetaria consistente con un estado activado [79, 80].

**Aumento de la ploidia megacariocítica:** desorden de la coagulación hereditario autosómico dominante, que se caracteriza por presentar macrotrombocitopenia, agregación plaquetaria anormal y deficiencia del ácido araquidónico plaquetario [81].

**Trombocitopenia macrotrombocítica aislada:** en algunas familias se ha identificado una forma de trombocitopenia transmitida de forma autosómica dominante, en donde el único hallazgo es la presencia de macrotrombocitos, con la vida media de las plaquetas normal, megacariocitos en medula ósea morfológicamente normales y ausencia de otras manifestaciones clínicas [82, 83]. En algunos de estos pacientes se ha evidenciado la presencia de anticuerpos antiplaquetarios [83].

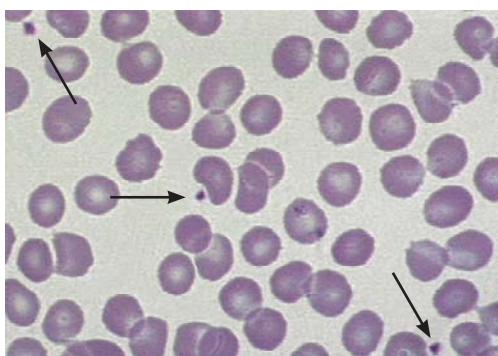
**Trombocitopenia macrotrombocítica con plaquetas deficientes de glicoproteína:** varios desórdenes macrotrombocitopénicos hereditarios se acompañan de anomalías en las glicoproteínas plaquetarias. El síndrome de Bernard-Soulier es una alteración autosómica recesiva caracterizada por trombocitopenia, plaquetas gigantes y un tiempo prolongado de sangría, asociado con ausencia parcial o completa del complejo gpIb-IX-V en la membrana plaquetaria [31, 66, 84, 85]. La infusión con desmopresina puede corregir el tiempo de sangría prolongado en estos pacientes. En la literatura se ha reportado una variante de esta enfermedad que se caracteriza por macrotrombocitopenia y una reducción del ácido siálico en la gpIb [86]. Igualmente, se han informado plaquetas gigantes con trombocitopenia en pacientes con síndrome velocardiofacial, causado por una delección en el cromosoma 22q11, donde también se encuentra la región que codifica para la gpIb $\beta$  [87].

**Otras formas de trombocitopenia macrotrombocítica:** la macrotrombocitopenia ligada al cromosoma X con diseritropoyesis secundaria a mutaciones en el gen GATA1 se ha reportado en dos grupos familiares, quienes presentaban deficiencia de gpIb $\beta$  [88]. Además, se ha informado también una macrotrombocitopenia crónica asintomática, heredada como un rasgo autosómico dominante, en el cual se detecta una disminución de la glicosilación de la gpIV plaquetaria [89]. Se encontró en otro grupo familiar con una insuficiencia de la válvula mitral, macrotrombocitopenia y deficiencia de glicoproteínas Ia, Ic y IIa, heredadas como rasgo autosómico recesivo [90].

#### *Trombocitopenia por trombopoyesis inefectiva microtrombocítica*

La característica más importante de esta forma de trombocitopenia es el tamaño de las plaquetas el cual está disminuido (por debajo de 6,9 fL). A continuación se relacionan las entidades clínicas más representativas de este grupo.

**Síndrome de Wiskott-Aldrich:** es un raro desorden hereditario ligado al cromosoma X [91] y la causa es una mutación en el gen alfa localizado en el brazo corto del cromosoma X, que codifica para una proteína de 502 aminoácidos llamada WASp [91, 92]. Esta proteína intracelular se expresa sólo en células hematopoyéticas y es un miembro de una familia de proteínas que participan en la transducción de señales desde receptores celulares en la membrana celular hacia el citoesqueleto de actina [93]. Desde el punto de vista clínico, el síndrome de Wiskott-Aldrich se caracteriza por la tríada: trombocitopenia, inmunodeficiencia y eczema que se manifiesta por hemorragias y aumento en la susceptibilidad a las infecciones bacterianas y virales [94]. La importancia de diagnosticarlo lo más temprano posible radica en el hecho de que la enfermedad con frecuencia es fatal antes de los 10 años, debido a infecciones, sangrado o neoplasia.



**Figura 8.** Morfología del síndrome de Wiskott Aldrich: plaquetas pequeñas. 100X.

conlleven a una remoción de las plaquetas por parte del bazo, ya que la esplenectomía usualmente corrige tanto la trombocitopenia como el volumen medio plaquetario en estos pacientes [92].

**Trombocitopenia ligada al cromosoma X (variante del síndrome de Wiskott-Aldrich):** es una forma de trombocitopenia hereditaria ligada al cromosoma X en forma recesiva que se ha descrito en varios grupos familiares y se manifiesta por síntomas de atopía y anomalías en el laboratorio, como disminución del volumen medio plaquetario y aumento de los anticuerpos plaquetarios del tipo IgG, que sugirieren que esta entidad está relacionada con el síndrome de Wiskott-Aldrich [99].

**Otras formas de trombocitopenia microtrombocítica:** además de la variante del síndrome de Wiskott-Aldrich previamente descrita, en algunas familias se han reportado otros casos de microtrombocitopenia ligada al cromosoma X con parámetros plaquetarios normales [100] o elevación del volumen medio plaquetario [88]. Algunos representan síndromes clínicos diferentes, tales como la trombocitopenia con talasemia ligada al cromosoma X [101] y la seudoobstrucción intestinal idiopática crónica [95].

#### Trombocitopenias adquiridas

La falta de producción adecuada y suficiente de plaquetas puede presentarse en cualquier momento de la vida, ya sea por trastornos generalizados que afecten la célula madre o en cualquiera de los pasos de maduración de los megacariocitos, dando como resultado un balance negativo en la producción de plaquetas.

#### Trombocitopenia por trastornos generalizados de la célula madre

Los trastornos de la célula madre o células ceña a nivel de la medula ósea representan la forma más frecuente de trombocitopenia por disminución o falta de producción de plaquetas. A su vez, las enfermedades asociadas con esta causa pueden ser clasificadas en dos grandes categorías: 1) trastornos hipoproliferativos no-neoplásicos de las células madre, y 2) trastornos neoplásicos que afectan las células madre.

#### *Trastornos hipoproliferativos no-neoplásicos de las células madre*

Por este mecanismo puede aparecer trombocitopenia en la anemia aplásica y en los pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia como parte del tratamiento de una neoplasia. Algunos medicamentos o tóxicos, como el alcohol, pueden producir trombocitopenia pura o asociada con otros cambios hematopoyéticos por acción directa sobre las células madre que dan origen a los megacariocitos. Los trastornos infiltrativos de la medula ósea, tanto de ori-

linforreticular [95]. Además de la tríada antes citada, el daño inmune también puede manifestarse como hemólisis autoinmune, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal y alergia a la leche de vaca y otros alimentos [92, 96]. El recuento de plaquetas en estos pacientes oscila entre 20.000 y 100.000 por  $\mu\text{L}$ , pero la característica más llamativa es el tamaño de las plaquetas que fluctúa entre 3 fL y 5 fL (valor de referencia: 6,9 fL a 10,5 fL) [94, 97], como se observa en la **figura 8**. De manera interesante, las plaquetas producidas *in vitro* por megacariocitos de pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich, tienen tamaño normal y arquitectura anormal [98] y es posible que las anomalías estructurales

gen benigno como maligno, pueden reemplazar el tejido hematopoyético con la consecuente disminución en la producción de plaquetas. Dentro de este último grupo se encuentran las metástasis a medula ósea por cáncer de mama, de próstata, de tracto digestivo o de pulmón, así como las enfermedades granulomatosas y las enfermedades de depósito, la mielofibrosis y la osteoporosis.

Dentro de este grupo también se incluye la trombocitopenia relacionada con la anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> o de ácido fólico. La deficiencia de esos «hematínicos» produce un retardo en la multiplicación de los megacariocitos, que a su vez disminuye la producción de plaquetas y las que alcanzan a producirse, característicamente presentan un volumen medio plaquetario disminuido [102]. En esta forma de trombocitopenia se observan en la sangre periférica plaquetas pequeñas (volumen corpuscular plaquetario disminuido), macrócitos (eritrocitos con volumen corpuscular medio elevado) y los hallazgos de la maduración megaloblástica característica de estos casos [103]. Hasta el 20% de los pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> presenta trombocitopenia moderada a severa [104]. Los pacientes con deficiencia de ácido fólico, especialmente los alcohólicos, presentan trombocitopenia moderada [105]. Ocasionalmente en estos pacientes, la trombocitopenia es severa y coexiste con fiebre y esplenomegalia muy sugestiva de una leucemia aguda.

#### *Trastornos neoplásicos que afectan las células madre*

En este grupo se incluyen las enfermedades neoplásicas primarias de la medula ósea, en particular las de origen mieloide como la leucemia mieloblástica aguda, la leucemia mieloide crónica, los síndromes mieloproliferativos, la mielodisplasia y la hemoglobinuria paroxística nocturna, y algunas neoplasias de origen linfoide como la leucemia linfocítica crónica, la leucemia de células peludas, algunos linfomas no-Hodgkin, el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström [25]. En la sangre periférica las plaquetas pueden ser gigantes y en algunos casos hipogramulares. La medula ósea muestra dismegacariopoyesis, hasta en el 50% de los casos, caracterizada por megacariocitos pequeños y en ocasiones vacuolados y con alteraciones en la segmentación del núcleo a pesar de que el número es aparentemente normal [106].

#### *Trombocitopenia por trastornos aislados de los megacariocitos o de sus precursores*

Son múltiples las circunstancias y los mecanismos por los cuales se ve alterada la función de los megacariocitos, como es producir plaquetas, que finalmente llevan a una trombocitopenia. Las más representativas son la púrpura trombocitopénica amegacariocítica, la trombocitopenia asociada con la deficiencia de hierro y la trombocitopenia inducida por alcohol.

#### *Púrpura trombocitopénica amegacariocítica*

Es una enfermedad poco común, de origen desconocido, caracterizada por trombocitopenia con marcada disminución o desaparición de los megacariocitos en la medula ósea [25]. Algunos de estos casos presentan macrócitos y progresión a la anemia aplásica o al síndrome mielodisplásico [107-110]. Esta alteración también se ha encontrado asociada con lupus eritematoso sistémico [111], en pacientes con prueba directa de Coombs positiva [112] y en pacientes que presentan reacciones de idiosincrasia a drogas [113]. Además, algunos pacientes presentan una forma de trombocitopenia cíclica, usualmente asociada con medicamentos [114, 115]. La patogénesis de esta trombocitopenia se explica por varios mecanismos; entre ellos, por un defecto intrínseco de la célula madre [108], por la presencia de anticuerpos citotóxicos del tipo IgG contra los precursores megacariocíticos [116], por supresión del desarrollo de los megacariocitos mediado por células T [111] y por anticuerpos del tipo IgG inhibidores de la respuesta de las células madre a los estímulos de la trombopoyesis [117].

### *Trombocitopenia por deficiencia de hierro*

Si bien la mayoría de los casos de deficiencia de hierro se presenta con recuento de plaquetas normal o aumentado [118], en algunos casos, especialmente aquellos en donde la deficiencia de hierro es severa [119-127] y hay reducción de los megacariocitos en la medula ósea [120, 125], pueden estar acompañados de trombocitopenia. Además, algunos pacientes con anemia por deficiencia de hierro y plaquetas normales o aumentadas al momento del diagnóstico hacen trombocitopenia entre seis y 12 días después de iniciada la terapia con hierro [122, 126, 127], posiblemente por competencia de los precursores eritroides con los precursores megacariocíticos en este momento [127, 128].

### *Trombocitopenia inducida por alcohol*

La trombocitopenia es una complicación frecuente en los pacientes alcohólicos; uno de cada cuatro pacientes hospitalizados por alcoholismo presenta algún grado de trombocitopenia [129]. El grado de trombocitopenia usualmente es moderado y en pocos casos hay manifestaciones hemorrágicas que pongan en peligro la vida, pero algunos pacientes pueden tener recuentos de plaquetas tan bajos como de 10.000 por  $\mu\text{L}$  [130]. La trombocitopenia por alcohol se puede presentar en ausencia de enfermedad hepática o deficiencia nutricional y se agrava cuando están presentes estas circunstancias [105, 131-133]. En un estudio con voluntarios, se demostró que durante la administración de alcohol con dieta normal, las plaquetas disminuían en la mitad de las personas después de tres a cinco semanas de consumo diario de alcohol [131], y en otros dos estudios el consumo de alcohol *ad limitum*, la trombocitopenia se desarrolló entre los días 11 y 15 [132, 133] y las plaquetas empezaron a recuperarse dos a tres días después de descontinuar el alcohol, para estabilizarse una semana más tarde, alcanzando un valor máximo entre 10 y 18 días después de haber suspendido la ingesta del alcohol [105, 131-133]. En algunos casos, aun en ausencia de trombocitopenia, se presenta trombocitosis reactiva después de suspender el alcohol [134, 135].

A parte de la trombocitopenia, los individuos alcohólicos pueden tener otras manifestaciones hematológicas como la macrocitosis [136], característicamente homogénea (ancho de distribución de los eritrocitos normal: 11,5% a 15,1%) [137] y en la medula ósea de estos individuos, aparte de que los megacariocitos son normales, se puede observar vacuolización en los eritroblastos y en los promielocitos [105, 131]. En los individuos alcohólicos con trombocitopenia severa y recuperación lenta, los megacariocitos pueden estar disminuidos [138].

Estudios *in vitro* han demostrado que la trombocitopenia en los alcohólicos se presenta como resultado de la supresión en la maduración de los megacariocitos a nivel medular con poco o ningún efecto sobre las células más primitivas como los megacarioblastos y las células madre [138, 139]. Cuando la intoxicación es muy severa o en algunos pacientes hipersensibles al alcohol, se puede llegar a encontrar disminución y desaparición de los megacariocitos, usualmente acompañada de trombocitopenia severa [133]. Además, el alcohol también produce alteraciones ultraestructurales de las plaquetas que reducen la vida media de éstas [140] y en consecuencia generan trombocitopenia.

A parte de las alteraciones cuantitativas descritas, es importante recordar que el alcohol también produce una trombocitopatía (alteración en la función de la plaqueta) que puede presentar manifestaciones hemorrágicas o incrementar las relacionadas con la trombocitopenia. Además, el alcohol es la causa más importante de cirrosis y a través de ésta, es el origen de otras alteraciones de la coagulación como las relacionadas con el hiperesplenismo y los defectos de la coagulación por insuficiencia hepática, con alteración en los factores de la coagulación vitamina K dependientes y de la hematopoyesis megaloblástica asociada con la deficiencia de ácido fólico.

## Trombocitopenia por destrucción o consumo aumentado de las plaquetas

Por múltiples mecanismos, la vida media de las plaquetas (7 a 9 días) puede estar disminuida, siendo ésta una de las principales causas de trombocitopenia en la clínica. Dos grandes grupos de entidades clínicas conforman este tipo de trombocitopenia: las mediadas inmunológicamente y las no mediadas inmunológicamente.

### Trombocitopenia por mecanismos inmunológicos

La trombocitopenia por mecanismos inmunológicos se caracteriza por la destrucción acelerada de las plaquetas a través de mecanismos inmunes mediados por anticuerpos contra las plaquetas [141]. Pertenece a este grupo las púrpuras trombocitopénicas autoinmunes primarias, la trombocitopenia cíclica, las asociadas y no asociadas a enfermedades malignas, las que se pueden presentar en pacientes transfundidos o transplantados, las trombocitopenias inducidas por drogas.

#### Púrpura trombocitopénica autoinmune primaria

La púrpura trombocitopénica autoinmune o púrpura trombocitopénica primaria es una entidad clínica relativamente frecuente y su diagnóstico es por exclusión de enfermedades primarias que pudiesen estar asociadas con la trombocitopenia, como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido, las enfermedades linfoproliferativas, la mielodisplasia, la hipogammaglobulinemia, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana, la trombocitopenia por drogas y las trombocitopenias hereditarias, entre otras [10, 11, 142]. Además, en la actualidad es posible sustentar el diagnóstico mediante la medición de los anticuerpos antiplaquetarios en el laboratorio clínico, con alta especificidad [143]. La púrpura trombocitopénica autoinmune primaria se presenta como resultado de la destrucción acelerada de las plaquetas mediante mecanismos inmunológicos en el sistema reticuloendotelial, en particular en el bazo y en menor proporción en el hígado [144].

Desde el punto de vista clínico, la púrpura trombocitopénica autoinmune puede ser dividida, de acuerdo con circunstancias particulares que se analizarán para cada caso, en cinco grupos a saber: 1) la púrpura trombocitopénica idiopática clásica del adulto, 2) la púrpura trombocitopénica idiopática aguda de los niños, 3) la púrpura trombocitopénica idiopática crónica de los niños, 4) la púrpura trombocitopénica idiopática en el embarazo, y 5) la púrpura trombocitopénica neonatal aloinmune.

#### Púrpura trombocitopénica idiopática del adulto

Se define como una enfermedad crónica de etiología desconocida mediada por anticuerpos contra la membrana de las plaquetas [145] y posiblemente contra glicolípidos de las plaquetas [146], como se muestra en la figura 9 en donde se observa un macrófago emitiendo pseudópodo para fagocitar una plaqueta. Nótese en el interior del macrófago otra plaqueta intacta [147]. La trombocitopenia se presenta como resultado de la



**Figura 9.** Macrófago emitiendo pseudópodo para fagocitar una plaqueta. Nótese en el interior del macrófago otra plaqueta intacta (Escala = 1 μm). Tomado con autorización de Zucker-Franklyn D, Karpatkin S. Red cell and platelet fragmentation in idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 1977;297:517-523 [147].

remoción de las plaquetas sensibilizadas con la IgG por parte del sistema reticuloendotelial, especialmente por el bazo y el hígado [144].

Desde el punto de vista clínico, la púrpura trombocitopénica idiopática es la enfermedad más representativa de las trombocitopenias y sobre ella gira el diagnóstico diferencial en la mayoría de los pacientes. La enfermedad presenta algunas características especiales, pero su diagnóstico definitivo es por exclusión en donde sólo se establece al no «lograr identificar una enfermedad asociada» como se ha expresado anteriormente, de acuerdo con las guías de diagnóstico y manejo vigentes [10, 11, 142]. En nuestro medio es una de las enfermedades más estudiadas [148, 149]. Se presenta a cualquier edad y en ambos sexos, pero es más frecuente en mujeres entre los 20 y 50 años [148]. Las manifestaciones hemorrágicas usualmente son insidiosas y van desde ser asintomática o presentar equimosis y petequias hasta presentar grandes hemorragias en relación directa con el recuento plaquetario. Excepto por las manifestaciones hemorrágicas, usualmente los pacientes están asintomáticos y el examen físico es negativo para visceromegalias.

El diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática, en particular el de la forma autoinmune crónica, se establece de acuerdo con los siguientes criterios:

- Evidencia de destrucción de plaquetas como expresión de la disminución de la vida media de las mismas. Es importante anotar que el recuento plaquetario puede ser normal o subnormal en «estados trombocitolíticos compensados».
- Aumento de megacariocitos en la medula ósea tanto en número como en tamaño: «megacariocitos con signos de hiperproducción compensatoria de plaquetas».
- Demostrar la presencia de anticuerpos antiplaquetarios.
- Descartar otras enfermedades que llenan los criterios descritos en los enunciados anteriores. Dentro de este amplio grupo de enfermedades se incluyen la trombocitopenia por mecanismos inmunológicos, especialmente las relacionadas con drogas y con el lupus eritematoso sistémico.

La presencia de esplenomegalia hace que el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática sea dudoso, a pesar de que el 5% de estos pacientes puede presentar algún grado de crecimiento del bazo.

#### *Púrpura trombocitopénica idiopática aguda del niño*

Es una enfermedad aguda característica de la población infantil que se presenta con frecuencia después de infecciones virales [150-157] o posvacunación [156, 158, 159]. Desde el punto de vista fisiopatológico es una enfermedad autoinmune en la cual es posible identificar anticuerpos antiplaquetarios [160, 161] y su curso regularmente es autolimitado, con curación espontánea en más del 80% de los casos antes de los seis meses de evolución [162]. La aparición de las lesiones purpúreas y hemorrágicas es súbita. Las manifestaciones de hemorragia cerebral son muy raras pero representan la complicación más severa, con una mortalidad por debajo de 0,5%, usualmente relacionada con hemorragia intracraneal [25]. Es frecuente observar trombocitopenia severa con recuento de plaquetas por debajo de 20.000 por  $\mu\text{L}$  [163]. Característicamente no se encuentran adenopatías ni esplenomegalia y en caso de haberlas, generalmente están relacionadas con la enfermedad asociada. Además, en estos pacientes es frecuente encontrar eosinofilia y linfocitosis en la sangre periférica y en la medula ósea.

El diagnóstico de la púrpura trombocitopénica del niño se establece de acuerdo con el cuadro clínico, especialmente con la historia y los hallazgos de laboratorio que incluyen trombocitopenia con aumento del volumen medio plaquetario y normalidad de los parámetros eritrocitarios

y leucocitarios. En todos los casos, para tranquilidad de la familia y del médico, se debe hacer aspirado de medula ósea (mielograma) para descartar una posible leucemia aguda que se inicia con trombocitopenia severa [164]. En los casos de púrpura trombocitopénica idiopática aguda, la medula ósea muestra megacariocitos normales o aumentados con signos de hiperproducción de plaquetas. En estos pacientes, la presencia de linfocitos medulares se correlaciona con una trombocitopenia de mayor duración [162].

#### *Púrpura trombocitopénica idiopática crónica del niño*

Corresponde al cuadro hematológico de la púrpura trombocitopénica idiopática aguda de los niños cuando el curso clínico sobrepasa los seis meses [162]. Entre el 10% y el 20% de los niños con púrpura trombocitopénica idiopática aguda desarrollan la forma crónica de esta enfermedad [162]. Como en los adultos, estos niños tienen anticuerpos antiplaquetarios similares a los observados en ellos [161, 165]. Desde el punto de vista de laboratorio, aparte de los hallazgos propios de la púrpura, tienen marcada elevación de PAIgG [166, 167] y puede haber otras anomalías de origen autoinmune [168] que incluyen anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticardiolipina [169] e hipogammaglobulinemia.

#### *Púrpura trombocitopénica idiopática en el embarazo*

De acuerdo con dos estudios que incluyeron, el primero 4.382 mujeres [170] y el segundo 6.770 mujeres [171], la prevalencia de la trombocitopenia en la gestación normal se presenta en el 7,3% [170] y el 11,6% [171] de las mujeres gestantes. Una parte de estas trombocitopenias, la trombocitopenia gestacional que se analizará más adelante en la sección de trombocitopenia por dilución, no tiene mayor problema ni para la madre ni para el feto; pero otra parte, la púrpura trombocitopénica idiopática, puede estar relacionada con altas tasas de morbilidad y mortalidad materna y fetal. Esta trombocitopenia que se evidencia en el embarazo puede estar relacionada con el embarazo mismo o puede ser coincidente con el embarazo o presentarse como una complicación de éste.

La púrpura trombocitopénica idiopática es la causa más frecuente de trombocitopenia en el primer trimestre del embarazo, se presenta aproximadamente en 1 de cada 1.000 embarazos y representa sólo el 5% de las trombocitopenias durante la gestación [172, 173]. Como en las mujeres no embarazadas, la púrpura trombocitopénica idiopática en las embarazadas se presenta por anticuerpos que reconocen glicoproteínas específicas de las plaquetas que inducen a su destrucción por el sistema reticuloendotelial [141]. El diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática se puede establecer teniendo en cuenta cinco criterios: 1) trombocitopenia moderada (50.000 a 100.000 por  $\mu\text{L}$ ), 2) plaquetas antes del embarazo o en las primeras semanas de éste por debajo de 100.000 por  $\mu\text{L}$ , 3) megacariocitos en medula ósea normales o con hiperplasia compensatoria, 4) ausencia de otras enfermedades crónicas o drogas asociadas con trombocitopenia, y 5) ausencia de esplenomegalia [174]. En la práctica, el diagnóstico de la púrpura trombocitopénica idiopática es fácil en el contexto de una paciente con historia de trombocitopenia previa al embarazo y más si hay sintomatología como petequias, equimosis, epistaxis y otros síntomas de sangrado a cualquier nivel, y recuento de plaquetas menor de 50.000 por  $\mu\text{L}$  [173, 175]. A pesar de todo, en el curso del embarazo a veces es imposible distinguir la púrpura trombocitopénica idiopática de otras formas de trombocitopenia, en particular con la trombocitopenia gestacional, en donde los estudios de anticuerpos antiplaquetarios podrían contribuir a confirmar o descartar el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática cuando están presentes [176]. De ahí la importancia de tener un hemograma dentro de los estudios prenatales o, en su defecto, desde el momento en que se tenga el diagnóstico de embarazo [173].

Frente a una paciente embarazada con trombocitopenia siempre debe recordarse que además de la púrpura trombocitopénica idiopática y la trombocitopenia gestacional, la trombocitopenia puede estar relacionada con otras enfermedades trombocitopénicas del embarazo como la preeclampsia, el síndrome HELLP (por el término en inglés, «*Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*») y el hígado graso del embarazo, o en mujeres no embarazadas como la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome hemolítico urémico, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido, la coagulación intravascular diseminada, las disfunciones de la medula ósea, deficiencias nutricionales, las drogas y el hiperesplenismo, entre otras muchas causas [175, 177].

Esta púrpura se puede manifestar en el recién nacido si hay paso de anticuerpos antiplaquetarios maternos al feto a través de la placenta, anticuerpos antiplaquetarios que dan origen a trombocitopenia en el feto [173, 175]. Entre el 10% y 29% de los neonatos presenta trombocitopenia al momento de nacer por debajo de 50.000 plaquetas por  $\mu\text{L}$  y aproximadamente el 5% por debajo de 20.000 por  $\mu\text{L}$  [178]. Las manifestaciones hemorrágicas en estos recién nacidos se presentan entre el 25% y 50% [179, 180], incluida la hemorragia cerebral, que aunque rara, puede presentarse [181]. Es por esto que, idealmente, el manejo de la púrpura trombocitopénica idiopática en el embarazo, especialmente cuando el recuento de plaquetas está por debajo de 50.000 por  $\mu\text{L}$ , debe estar supervisado por un hematólogo [177].

#### *Púrpura neonatal aloinmune*

Este síndrome está asociado con el desarrollo de anticuerpos por parte de la madre contra alantígenos expresados en las plaquetas del feto derivados de las plaquetas del padre, un mecanismo muy similar al de la incompatibilidad sanguínea [182-186]. Si el feto hereda del padre un antígeno específico en las plaquetas que induce la formación de anticuerpos alogénicos por parte de la madre, éstos pueden pasar a través de la placenta durante el embarazo y destruir las plaquetas del feto mediante mecanismos inmunológicos [186]. La incidencia de púrpura neonatal aloinmune es de 1 a 1,5 por 1.000 nacimientos [187-189]. En el 75% de los casos, el antígeno comprometido es el HPA-1 (Zwa) que está presente en el 98% de la población [190]. También se puede presentar como consecuencia de incompatibilidad en el sistema HLA asociada con sensibilización de la madre después de una transfusión. Las manifestaciones hemorrágicas se presentan cuando el recuento de plaquetas desciende a valores por debajo de 25.000 por  $\mu\text{L}$ . La incidencia de hemorragia cerebral, aún intrauterina, puede llegar hasta el 20% [191]. En todos los casos es posible detectar en la circulación materna anticuerpos que reaccionan contra las plaquetas del padre.

A diferencia de la incompatibilidad del Rh, la trombocitopenia neonatal aloinmune se presenta a partir del primer embarazo y, ésta aunque puede ocurrir en los subsiguientes embarazos, no presenta una mayor incidencia [142].

#### Trombocitopenia cíclica

La trombocitopenia cíclica se caracteriza por fluctuaciones regulares en el recuento de plaquetas, oscilando desde severa a moderada y aun hasta normalizarse, la cual usualmente cursa asintomática [192]. Esta forma de trombocitopenia es más frecuente en mujeres y en ellas los valores más bajos de plaquetas coinciden con la menstruación [193]. En algunos casos se logra identificar anticuerpos contra las plaquetas [194] que varían paralelos con el recuento de plaquetas [192] o con la hiperactividad del sistema fagocitario [193], posiblemente relacionado con los niveles de citoquinas [195]. Recientemente se ha asociado la trombocitopenia cíclica con la policitemia rubra vera [196], con la anaplasmosis [197] y, más recientemente, con la infección por *Helicobacter pylori*, con remisión completa tras la erradicación de la bacteria [198, 199], similar a lo que se está observando en la púrpura trombocitopénica idiopática [200].

## Trombocitopenia mediada inmunológicamente en enfermedades no-malignas

Son muchas las enfermedades no-malignas mediadas por anticuerpos que dentro de su cuadro clínico o dentro de la evolución natural de la enfermedad presentan trombocitopenia. Dentro de este grupo se incluyen el síndrome de Evans (anemia hemolítica y trombocitopenia de origen inmunológico) [201], la artritis reumatoide [202, 203], la dermatomiositis [204], la esclerosis sistémica progresiva, el escleroderma [205-208], el síndrome de Sjögren [209], las enfermedades autoinmunes de la tiroides [210], la tiroiditis de Hashimoto [211], las enfermedades inflamatorias digestivas [212, 213], la enfermedad celiaca [214], la cirrosis biliar primaria [215], la hiperquilomicronemia autoinmune [216] y el pénfigo buloso [217], entre otras muchas. Análisis independiente ameritan la trombocitopenia que se encuentra en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido y en algunas enfermedades infecciosas.

### *Trombocitopenia en el lupus eritematoso sistémico*

La trombocitopenia se presenta entre el 15% y 25% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y en la mayoría de ellos se encuentran anticuerpos contra las plaquetas [218, 219]. Es frecuente que un lupus eritematoso sistémico se inicie como una púrpura trombocitopénica idiopática [220] o que en el curso natural de ésta se desarrolle un lupus eritematoso sistémico. La trombocitopenia en los pacientes con lupus eritematoso sistémico se explica por anticuerpos contra las plaquetas [219, 221], por hiperesplenismo [25] y la presencia de otras alteraciones inmunológicas como las relacionadas con el síndrome antifosfolípido [222-224].

### *Trombocitopenia en el síndrome antifosfolípido*

La prevalencia de trombocitopenia, usualmente moderada, en el curso del síndrome antifosfolípido, primario o secundario, oscila entre el 20% y el 40% de los afectados por este síndrome a lo largo de su evolución [225, 226]. El mecanismo por el cual se presenta trombocitopenia en este síndrome es debido a anticuerpos contra la cardiolipina [227]. Algunos autores consideran que la trombocitopenia en este síndrome es altamente sugestiva de estar frente a un lupus eritematoso sistémico o a que éste se desarrollará en el futuro [228]; concepto que otros autores no comparten [227]. El *sine qua non* en el diagnóstico del síndrome antifosfolípido es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos [229].

### *Trombocitopenia mediada inmunológicamente en enfermedades infecciosas*

Las infecciones agudas o crónicas con relativa frecuencia presentan trombocitopenia que puede, de acuerdo con la disminución en el recuento de las plaquetas, ser una complicación de difícil manejo médico. La trombocitopenia puede presentarse por virus, bacterias y parásitos.

**Trombocitopenia en enfermedades virales:** como ya se analizó, la púrpura trombocitopénica idiopática aguda se puede desarrollar unas semanas después de infecciones virales como sarampión, varicela [155], infecciones por el virus de Epstein-Barr [153, 154], rubéola [156], dengue [230-232], citomegalovirus [151] y parvovirus [157, 233], entre otras. También puede aparecer después de haber recibido vacunas vivas [234], y más frecuentemente, después de infecciones del tracto respiratorio superior [235]. La incidencia de trombocitopenia en enfermedades virales no está bien definida; se conocen algunas situaciones particulares y se supone que es alta. En un estudio, el 75% de los pacientes infectados por el virus de Epstein-Barr, desarrolló trombocitopenia de leve a moderada durante la segunda semana de la enfermedad [236] y trombocitopenia severa, con recuento de plaquetas por debajo de 25.000 por  $\mu\text{L}$ , en el 1% de los pacientes [237]. Como en el caso de la trombocitopenia por bacterias y hongos, son muchos los mecanismos involucrados en la trombocitopenia por virus, pero un gran número de casos puede ser explicado por mecanismos inmunes o hiperesplenismo cuando hay esplenomegalia como componente del cuadro clínico de la enfermedad de base.

Análisis especial amerita la trombocitopenia que se presenta en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, en donde ésta es parte del espectro de la infección por este virus [238, 239]. La trombocitopenia, usualmente de tipo inmunológico, se presenta entre el 10% y el 15% de los portadores asintomáticos del virus de la inmunodeficiencia humana y entre el 30% al 40% de los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) [240]. Los mecanismos por los cuales se presenta trombocitopenia son múltiples: van desde compromiso de la medula ósea por el virus, hasta el desarrollo de anticuerpos antiplaquetarios similares a los que se presentan en la púrpura trombocitopénica idiopática [241, 242], además de la trombocitopenia relacionada con los antirretrovirales [243]. Interesantemente, se ha observado que la trombocitopenia mejora con el tratamiento, en la medida en que se reduce la carga viral [244].

**Trombocitopenia mediada inmunológicamente por bacterias:** de particular importancia es la trombocitopenia asociada a infección por *Helicobacter pylori*. A partir de 1998 cuando se presentó por vez primera la asociación de la infección por *Helicobacter pylori* con la púrpura trombocitopénica idiopática [245] en algunos países como Japón, Italia y Turquía, y más recientemente en nuestro medio, se ha evidenciado una estrecha relación de la infección con la púrpura trombocitopénica idiopática, lográndose remisión completa en el 53% de los pacientes infectados tras la erradicación de la bacteria, de acuerdo con el estudio de 1.492 pacientes reunidos en 25 series publicadas en la literatura médica mundial [200]. En todo paciente con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática, sobretodo en las regiones con alta prevalencia de la infección como nuestro país, debe descartarse inicialmente la infección por *Helicobacter pylori* y dar la oportunidad de la erradicación antes de emprender el tratamiento convencional de la púrpura trombocitopénica idiopática [200].

**Trombocitopenia por parásitos:** de las trombocitopenias por parásitos, la causada por malaria es la que se presenta con mayor frecuencia. La trombocitopenia en estos casos usualmente es el resultado de la destrucción de las plaquetas [246] mediada por mecanismos inmunes, en donde los anticuerpos dirigidos contra los parásitos de la malaria se unen a la plaqueta e inducen su destrucción en el bazo [247]. La severidad de la trombocitopenia es inversa a la relación de los macrófagos estimulados por la malaria [248] y en parte por el hiperesplenismo asociado con la esplenomegalia [247, 248], sobretodo en pacientes con malaria crónica (síndrome de esplenomegalia tropical) por *Plasmodium vivax* [249-253] y en algunos casos por *Plasmodium falciparum* [254].

#### Trombocitopenia mediada inmunológicamente en enfermedades malignas

La mayoría de las enfermedades malignas de origen inmunológico, en mayor o menor grado, puede presentar trombocitopenia en cualquier momento de su curso como se ha demostrado en enfermedades linfoproliferativas como la leucemia linfocítica crónica (2% a 3%) [255-258], las discrasias de células plasmáticas [259], la enfermedad de Hodgkin (1% a 2%) [260, 261] y los linfomas MALT [262], entre otras muchas.

#### Trombocitopenia mediada inmunológicamente en transfundidos

##### *Trombocitopenia postransfusional*

El tiempo de aparición y el grado de trombocitopenia son muy variables. Usualmente se presenta entre siete y 10 días después de haber recibido una transfusión de sangre o de productos de sangre que contienen o están contaminados con plaquetas. La situación clínica se presenta cuando los aloantígenos expresados en las plaquetas transfundidas inducen la producción de

anticuerpos que destruyen las plaquetas [263]. Los anticuerpos desaparecen entre siete y 35 días y el paciente usualmente se recupera espontáneamente. Los antígenos comprometidos en esta enfermedad son los mismos descritos en la púrpura neonatal aloinmune. Es particularmente importante identificar a estos pacientes, especialmente cuando se administran drogas que pueden producir alteraciones cuantitativas o cualitativas de las plaquetas, ya que pueden potenciar la enfermedad.

#### *Trombocitopenia aloinmune pasiva*

La trombocitopenia aloinmune pasiva se caracteriza por la aparición brusca de trombocitopenia después de unas pocas horas de haber recibido productos derivados de sangre, en especial plasma, que contienen altos títulos de aloanticuerpos específicamente dirigidos contra las plaquetas [264-269]. Este síndrome es indistinguible de la púrpura postransfusional pero la aparición de la trombocitopenia inmediatamente después de recibir la transfusión y la corta duración de la trombocitopenia (de unas horas a pocos días) pueden ser elementos de utilidad al momento de hacer el diagnóstico diferencial.

#### *Trombocitopenia por rechazo aloinmune de plaquetas transfundidas*

Se presenta cuando el paciente se hace refractario a las transfusiones de plaquetas debido a incompatibilidad en el complejo HLA o en el sistema ABO de las plaquetas administradas con las del paciente transfundido [270-274].

#### *Trombocitopenia mediada inmunológicamente en transplantes*

Hoy, cuando se hacen más transplantes y los autoanalizadores de hematología detectan más alteraciones, las relacionadas con las plaquetas toman mayor importancia. La trombocitopenia en pacientes transplantados es supremamente rara, pero si no se tiene en cuenta en el diagnóstico diferencial de las trombocitopenias, es posible que pase desapercibida y cuando se quiera intervenir pueda ser tarde. Puede presentarse muy temprano [275] o muy tarde [276, 277] después de haber recibido un transplante de un órgano sólido, por ejemplo riñón o hígado [275, 278], o de un transplante alogénico de medula ósea [276, 277, 279, 280]. En su fisiopatología están implicados aloanticuerpos anti-PIA1 y anti-Br(a) [275-277]

Hasta el momento se han identificado al menos tres síndromes trombocitopénicos en el curso postransplante autólogo o alogénico de medula ósea: 1) la trombocitopenia transitoria benigna que se presenta en el 15% de los pacientes, caracterizada por una disminución moderada de las plaquetas que se recupera entre los días 50 a 70 después del trasplante [281], 2) la trombocitopenia transitoria crónica que se presenta hasta en el 25% de los transplantados en quienes el recuento plaquetario no alcanza a ser mayor de 100.000 por  $\mu\text{L}$  durante los 2 a 4 meses siguientes al trasplante. Está mediada por mecanismos autoinmunes o aloinmunes, representa una forma de enfermedad injerto contra huésped y determina un mal pronóstico para el trasplante [276, 277, 281-284], y 3) trombocitopenia autoinmune o aloinmune postransplante, entidad rara que se presenta varios meses después de un trasplante de medula ósea o de órganos sólidos, posiblemente como resultado de un desequilibrio del sistema inmune del receptor con respecto al donante [276, 277, 282, 283] o como una forma de reacción injerto contra huésped [281, 283, 284]; usualmente señala un mal pronóstico para el trasplante [277]. Además de lo anterior, la medicación para prevenir el rechazo de los transplantes como la globulina antitimocítica [285] y el sirolimus [286] pueden complicar el tratamiento cuando existe trombocitopenia.

#### *Trombocitopenia inducida por drogas*

La trombocitopenia por drogas, es una complicación frecuente y potencialmente grave [287-293] que debe preverse al momento de prescribir un medicamento y considerarse dentro de las posibilidades en el estudio del paciente con trombocitopenia. Si bien la gran mayoría de

las trombocitopenias se presentan por mecanismos inmunológicos, no debe olvidarse que hay otras causas, no menos importantes por ser menos frecuentes, como la activación de las plaquetas por hematina [294], la trombocitopenia no-inmunológica por heparina, la aglutinación plaquetaria por ristocetina [295] y el factor VIII de la coagulación [296], el secuestro de plaquetas a nivel del sistema reticuloendotelial por sulfato de protamina y el hiperesplenismo secundario al daño hepático por medicamentos como el metotrexate, la alfametildopa y en personas que trabajan con monómeros de cloruro de vinilo [297], entre otros. Para efecto de este módulo, sólo se analizarán las trombocitopenias más comunes: la trombocitopenia por mielosupresión y la trombocitopenia mediada inmunológicamente.

#### *Trombocitopenia por mielosupresión*

Las células sanguíneas se generan en la medula ósea y se reemplazan continuamente a medida que cumplen su ciclo de vida gracias a la alta capacidad mitótica de sus precursores. En la actualidad, cuando la mayoría de las enfermedades malignas son manejadas mediante la modulación del ciclo mitótico, la medula ósea de estos pacientes también está sometida a estos tratamientos por lo que cada vez son más frecuentes las complicaciones hematológicas con pancitopenia, bicitopenia (trombocitopenia y anemia), anemia, neutropenia o trombocitopenia. La mielosupresión primordialmente se produce por dos mecanismos: 1) por reducción de la celularidad de la medula ósea y 2) por interferencia con la maduración de los precursores hematopoyéticos.

**Reducción de la celularidad de la medula ósea:** a su vez la reducción de la celularidad de la medula ósea puede ser previsible o no previsible al momento de formular el medicamento.

##### ■ Previsible

Muchos citostáticos actúan sobre el ADN, la mitosis, las proteínas o la diferenciación de las células malignas, mecanismos que finalmente interfieren en la replicación celular. Uno de los problemas de estos medicamentos es que actúan sobre todas las células con actividad mitótica, y la medula ósea es uno de los órganos más activos en este sentido y por lo tanto se ve comprometida frente a la mayoría de estos medicamentos, incluida la radioterapia [243]. En estas circunstancias, los citostáticos tienen una toxicidad conocida y es de esperarse que las dosis terapéuticas tengan manifestaciones hematológicas para las cuales debe preverse un soporte antes de administrarlas. La mayoría de los efectos tóxicos de los citostáticos son dependientes de las dosis y son reversibles, y sólo en casos excepcionales causan daños cromosómicos permanentes que más tarde pueden dar origen a una neoplasia como una leucemia [298].

##### ■ No previsible

Contrario a los citostáticos, en donde la mielosupresión es el mecanismo de acción, otros medicamentos podrían producir defectos en las células madre o en el microambiente de la medula ósea por inhibición de la producción o secreción de factores de crecimiento hematopoyético, o inmunosupresión humoral o celular de las células de la medula ósea [243]. En los casos en donde se presenta esta mielosupresión parece que el factor más importante es la idiosincrasia que no es posible predecir antes de formular los medicamentos.

**Interferencia con la maduración de los precursores hematopoyéticos:** la mayoría de las drogas que actúan a través de este mecanismo están relacionadas con la interferencia del metabolismo del ácido fólico o de la vitamina B<sub>12</sub>, elementos indispensables para la síntesis de ácido nucleico [299], que si bien afecta principalmente a los precursores eritroides, no están exentos los otros precursores como los plaquetarios, mecanismo por el cual puede dar trombocitopenia. Las drogas más representativas de este grupo son la azatioprina, la fenitoína, la citarabina, la hidroxiurea, el metotrexate, el trimetropín y la ziduvidina [243].

### *Trombocitopenia mediada inmunológicamente*

La mayoría de las trombocitopenias por drogas, diferentes a las relacionadas con los citostáticos, está mediada por mecanismos inmunológicos. La trombocitopenia en estos casos se puede presentar por tres mecanismos: 1) por anticuerpos dependientes de haptenos, 2) por autoanticuerpos contra las plaquetas inducidos por drogas, y 3) por anticuerpos dependientes de drogas [300].

**Anticuerpos dependientes de haptenos:** a pesar de que ocurre con poca frecuencia, las penicilinas y cefalosporinas pueden ser una causa de trombocitopenia. Estos antibióticos beta-lactámicos funcionan como haptenos (moléculas pequeñas que por si solas no son capaces de generar una respuesta inmune, pero al unirse a proteínas forman complejos antigenicos capaces de generarla) y se unen a proteínas de la membrana de las plaquetas. Como consecuencia se da inicio a una respuesta inmune con formación de anticuerpos que van dirigidos contra el complejo hapteno-proteína, lo cual finalmente termina en la destrucción de la plaqueta.

**Autoanticuerpos contra las plaquetas inducidos por drogas:** este tipo de trombocitopenia se presenta por la formación de autoanticuerpos específicos contra las plaquetas, debido a tratamientos con oro y procainamida. Ocasionalmente se observa también con la quinina y la quinidina. A diferencia del mecanismo anterior, estos autoanticuerpos son inducidos directamente por los medicamentos y actúan contra las plaquetas, los cuales se unen a la membrana plaquetaria e inducen su destrucción.

**Anticuerpos dependientes de las drogas:** a pesar de ser el mecanismo más común, no se conoce con exactitud cómo una droga puede inducir la unión de estos anticuerpos a las glicoproteínas de las plaquetas. Se han propuesto dos explicaciones:

- La droga se une de forma no covalente a las glicoproteínas de membrana de la plaqueta, para formar un complejo inmune que es reconocido por los anticuerpos.
- La droga se une a la membrana plaquetaria por un sitio diferente a la glicoproteína, induciendo un cambio conformacional en dicha glicoproteína. Este cambio es reconocido por los anticuerpos.
- Las proteínas blanco de la destrucción por los anticuerpos son las glicoproteínas plaquetarias GPIb/IX/V y GPIIb/IIIa, la molécula de adhesión plaquetaria PECAM-1 y la GPIX. La secuencia de la GPIX es la misma (o una muy similar) a la que reconocen los anticuerpos inducidos por la quinina, la rifampicina y la ranitidina.

### *Trombocitopenia por heparina*

Con la heparina se presentan dos posibilidades: la trombocitopenia no-inmunológica y la trombocitopenia inmunológica.

**Trombocitopenia no-inmunológica por heparina:** también denominada tipo I, se presenta cuando minutos después de injectar heparina en pacientes normales, el recuento de plaquetas disminuye rápida y transitoriamente (dentro de minutos) como resultado de agregación plaquetaria, agregados que más adelante son secuestrados por el sistema reticuloendotelial y destruidos [301]. No ocurre activación ni degranulación plaquetaria por lo que no se asocia a trombosis intravascular. El recuento de plaquetas vuelve a su valor inicial en pocos días, ya sea porque la heparina sea descontinuada o por la capacidad compensatoria de la medula ósea. La trombocitopenia se presenta entre el 10% a 20% de los pacientes que reciben heparina durante los cuatro primeros días y característicamente el recuento de plaquetas no baja de 100.000 por  $\mu\text{L}$ , es asintomática, no deja secuelas y no aumenta el riesgo de trombocitopenia inmunológica [301].

**Trombocitopenia inmunológica por heparina:** también conocida como tipo II, tiene una incidencia que oscila entre 0,8% y 5%, dependiendo de la formulación (bovina, porcina o de bajo peso molecular) y del contexto clínico del paciente [302]. Puede ser de moderada a severa, con disminución de las plaquetas a 50.000 por  $\mu\text{L}$  o un descenso de más del 50% del recuento basal, que se inicia entre 5 y 10 días después de iniciar la terapia con heparina [303]. La forma más frecuente se presenta entre el 3% y el 5% de los pacientes que reciben heparina profilácticamente en cirugía ortopédica, pero menos del 1% de los que la presentan tiene verdaderas complicaciones médicas [304]. La trombocitopenia inmunológica por heparina se puede presentar después de administrar heparina subcutánea, intramuscular o intravenosa, siendo esta última la más frecuente [305]. También se ha informado en quienes reciben dosis pequeñas como soluciones heparinizadas para mantener permeables los catéteres periféricos [306] y en pacientes con catéteres de la arteria pulmonar recubiertos de heparina [307] y, aunque con menor frecuencia, con heparinas de bajo peso molecular [308]. Los antecedentes de exposición previa a la heparina aumentan el riesgo de trombocitopenia o de que ésta se presente más temprano, posiblemente por efecto de «memoria inmunológica» [309]. El origen de la heparina está en relación con la posibilidad de desarrollar trombocitopenia, siendo más frecuente con la heparina de origen bovino [310] que de porcino [311]. Una de las complicaciones más serias de la trombocitopenia por heparina es la trombosis que se conoce como síndrome trombocitopenia-trombosis inducido por heparina, el cual se presenta hasta en el 30% de los pacientes que desarrollan trombocitopenia por heparina [312], especialmente aquellos que también desarrollan lesiones en la piel [313] y cuando hay patología preexistente como catéteres [314]. Característicamente, los pacientes que presentan trombocitopenia y trombosis son los que tienen recuentos plaquetarios más bajos [293, 315]. Las manifestaciones trombóticas más frecuentes son el embolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda [293, 316].

La fisiopatología de la trombocitopenia por heparina tipo I se explica por la agregación plaquetaria inducida por la heparina y su posterior secuestro a nivel del sistema reticuloendotelial, especialmente por el bazo [303]. La fisiopatología de la trombocitopenia por heparina tipo II se explica por varios mecanismos:

- La unión no-inmunológica de la heparina con la superficie de las plaquetas, de carácter reversible.
- La formación de complejos de heparina con el factor 4 plaquetario (PF4) que puede originarse de los gránulos alfa de las plaquetas, los cuales se liberan durante la fase de activación plaquetaria, del endotelio o del hígado [293]. Al unirse a la heparina el PF4, se neutraliza la acción de la heparina.
- La formación de anticuerpos antiplaquetarios IgG dependientes de la heparina [316]. Cada vez que se aplica heparina se genera agregación y activación de las plaquetas mediada por la IgG [317, 318].
- La unión de la IgG dependiente de heparina por la vía Fc al receptor FcgRIIA (CD32) en la superficie de las plaquetas, lo que lleva a su activación, agregación y secreción, generando tromboxano A<sub>2</sub> y formación de micropartículas con actividad procoagulante, situación que puede dar origen a fenómenos trombóticos [293].

El diagnóstico de trombocitopenia por heparina depende de los hallazgos clínicos y sobretodo, de una actitud cuidadosa y expectante; debe tenerse recuento de plaquetas antes de empezar la terapia y recuentos cada dos días por lo menos las tres primeras semanas del tratamiento [293]. Una vez que se detecte trombocitopenia, el diagnóstico debe hacerse de acuerdo con los siguientes criterios [293]:

- Trombocitopenia que aparece cuando se está aplicando heparina.

- Exclusión de otras causas de trombocitopenia, tales como otras drogas o infección concomitante.
- Demostración de anticuerpos antiplaquetarios dependientes de heparina. La prueba más sencilla es la agregación plaquetaria en presencia de heparina [316]. La prueba de referencia es la prueba de liberación de serotonina [319], no disponible en el medio. Otra alternativa es el estudio de anticuerpos contra el complejo heparina-PF4 por métodos inmunoenzimáticos [293].
- Que la trombocitopenia se resuelva tras la suspensión de la heparina.

#### *Drogas que producen/inducen hemólisis microangiopática*

Algunas drogas rara vez producen un síndrome de hemólisis microangiopática y trombocitopenia similares a la púrpura trombótica trombocitopénica y al síndrome hemolítico urémico. Algunas de estas drogas son la ticlopidina [320] y el clopidogrel [321], dos de los agentes antiplaquetarios de amplio uso médico, citostáticos como la mitomicina C [322], inmunosupresores como la ciclosporina [323] y el tacrolimus [324] y otros medicamentos de amplio uso como la simvastatina [325], la penicilamina [326], la penicilina [327] y los anticonceptivos orales.

#### Trombocitopenia por mecanismos no-inmunológicos

Las trombocitopenias por mecanismos no-inmunológicos se asocian con una amplia variedad de entidades. A continuación se mencionarán las más importantes:

##### Púrpura trombótica trombocitopénica

La púrpura trombótica trombocitopénica es una enfermedad generalizada que compromete la microcirculación en la cual se encuentra una hiper-reactividad plaquetaria y un déficit en el sistema de defensa vascular [328]. Afortunadamente, la enfermedad es extremadamente rara, con una incidencia anual de 4 a 11 casos por millón [329], más frecuente en mujeres que en hombres con una relación 3:2, pero su diagnóstico es importante debido a que su mortalidad puede llegar al 95% [330] y que un diagnóstico y tratamiento oportuno pueden modificarlo [331]. La púrpura trombótica trombocitopénica es más frecuente en mujeres embarazadas, sobre todo cuando hay eclampsia severa y síndrome HELLP [332], así como en obesos y en la raza negra [333]. El diagnóstico de la púrpura trombótica trombocitopénica es relativamente fácil si se piensa en ella y se fundamenta en una pentada de hallazgos: anemia hemolítica microangiopática, anomalías neurológicas y renales, fiebre y trombocitopenia [328]. La observación de dos o más esquistocitos (eritrocitos con formas anormales) en el extendido de sangre periférica en un campo de alto poder (100X) es sugestivo de hemólisis microangiopática [334]. Es importante llamar la atención al hecho de que muchos pacientes tienen función renal normal al principio de la enfermedad [333]. Además, cuando se está frente a un caso de púrpura trombótica trombocitopénica no debe olvidarse que ésta puede ser la primera manifestación de otras enfermedades, entre ellas las de origen maligno o infecciones severas [331].

La trombocitopenia está presente desde un comienzo, con recuentos plaquetarios en promedio de 50.000 por  $\mu\text{L}$ . Sin duda alguna, el hallazgo más importante se presenta en los extendidos de sangre periférica, en donde es posible demostrar las anomalías características de la anemia hemolítica microangiopática: fragmentación de eritrocitos (esquistocitos), células en «escudo» y eritroblastos. Hay un marcado aumento de reticulocitos con prueba de Coombs negativa. La lesión patológica de alta especificidad para la enfermedad fue descrita originalmente por Moschcowitz [335] al examinar el tejido del primer paciente, y consiste con la oclusión de las arteriolas y capilares de múltiples órganos por trombos hialinos.

### Coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada se define como un exceso de generación de trombina en el sistema vascular como resultado de la activación generalizada de los mecanismos hemostáticos en donde finalmente se «consumen» la mayoría de los factores de la coagulación, incluidas las plaquetas [336, 337]. Debe recordarse que la coagulación intravascular diseminada no es un diagnóstico *per se*, es la expresión de una enfermedad de fondo que puede tener manifestaciones que van desde la hemorragia hasta la trombosis. En esta situación, lo más importante es identificar la causa y corregirla hasta donde sea posible. La coagulación intravascular diseminada puede presentarse desde una forma fulminante, muy grave con alta mortalidad, hasta formas crónicas compensadas, en donde la trombocitopenia moderada es un hallazgo frecuente.

Una forma de coagulación intravascular que puede pasar desapercibida cuando no se piensa en ella, son los hemangiomas gigantes o síndrome de Kasabach-Merritt [338, 339], que dependiendo del tamaño del hemangioma se reducen los factores de la coagulación y las plaquetas [340]. Los casos típicos presentan trombocitopenia moderada y fragmentación severa de los eritrocitos, muy similar a lo que se observa en el síndrome hemolítico-urémico, del cual se diferencia porque las pruebas plasmáticas de coagulación son normales a no ser que la muestra se tome directamente del hemangioma, en donde es posible demostrar consumo de factores de la coagulación. Algunos de estos pacientes pueden presentar aneurismas de grandes vasos, como la aorta [341].

### Síndrome hemolítico urémico

La fisiopatología de este síndrome es similar a la que produce la púrpura trombótica trombocitopénica. Se caracteriza por daño renal y compromiso neurológico [342-344]. Se presenta con mayor frecuencia en niños que en adultos, en los cuales representa la primera causa de insuficiencia renal a esta edad [342-344]. Usualmente ocurre después de un episodio de diarrea aguda que hasta en el 80% de los casos es por *E. coli* O157 [345], pero también se ha encontrado asociado con infecciones por *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter jejuni*. El diagnóstico del síndrome hemolítico urémico se establece con facilidad si se piensa en él y además del antecedente clínico se observa anemia, trombocitopenia y fragmentación de eritrocitos [345]. La deshidrogenasa láctica y la bilirrubina indirecta se elevan significativamente y cerca del 80% de los pacientes presenta compromiso renal con pruebas de función renal anormales e hiperkalemia derivada de la hemólisis y el daño renal [345].

### Preeclampsia

La preeclampsia, definida por la presencia de hipertensión y proteinuria entre la semana 20 del embarazo y semana cuatro posparto [346], se encuentra entre el 5% y el 10% de todos los embarazos y la trombocitopenia ocurre en cerca del 15% de ellos, con mayor frecuencia entre las primíparas [181, 346], y más del 50% de las que presentan esta complicación tiene una preeclampsia severa o eclampsia [347] [348]. Un subgrupo de estas pacientes presenta un cuadro hematológico caracterizado por hemólisis microangiopática y elevación de las enzimas hepáticas (síndrome HELLP), caracterizado por una alta morbilidad y mortalidad tanto para la madre como para el producto de la gestación [349-351].

### Trombocitopenia asociada a hígado graso del embarazo

El hígado graso del embarazo es una entidad clínica rara que se presenta en cada 7.000 a 15.000 embarazos [352-354]. Es más frecuente en primíparas y aparece en el tercer trimestre del embarazo [354], con una alta tasa de mortalidad: 15% para el feto y 5% para la madre [355], siendo mayor en los sistemas de salud precarios [354]. La enfermedad se presenta como resultado de una deficiencia fetal de cadenas largas de 3-hidroxi-acetil coenzima A deshidrogenasa u otras enzimas relacionadas con la actividad mitocondrial y la oxidación de las grasas

[356]. Las mujeres afectadas por esta enfermedad presentan malestar general, náuseas, dolor epigástrico, disnea, compromiso mental y colestasis hepática [354], y alrededor del 50% de estas pacientes presenta preeclampsia y las demás enfermedades con ella asociada [175]. Algunas de las pacientes con esta complicación obstétrica desarrollan trombocitopenia a través de un síndrome de coagulación intravascular diseminada [354]. Característicamente, después de 10 días, los cambios en los parámetros hematológicos se normalizan y la enfermedad no tiende a recaer en los subsiguientes embarazos [354].

#### Trombocitopenia en enfermedades por bacterias y hongos

En estos casos, la trombocitopenia frecuentemente está asociada con una septicemia e incluso en algunas oportunidades es el primer signo en aparecer. La frecuencia de trombocitopenia oscila entre 15 y 35% de los pacientes con evidencia clínica de infección [356, 357], del 45% al 75% de los pacientes con hemocultivos positivos [358, 359] y del 90% al 95% de los pacientes con evidencia de choque séptico o coagulación intravascular diseminada e infección [360, 361]. El grado de la trombocitopenia usualmente es de moderada a severa, con recuentos plaquetarios que pueden llegar hasta 50.000 por  $\mu\text{L}$  y ocasionalmente hasta 10.000 por  $\mu\text{L}$ . En la producción de la trombocitopenia asociada con la infección intervienen muchos mecanismos, pero el más importante es el aumento en la destrucción de las plaquetas; en algunos casos mediados por anticuerpos como se analizó en un subtítulo anterior.

#### Trombocitopenia por contacto con superficies extrañas

El contacto de las plaquetas con superficies extrañas genera cambios en la hemostasia, incluyendo la activación plaquetaria que conlleva a un aumento en el consumo de las plaquetas con la consecuente trombocitopenia. A continuación se describen las principales situaciones donde se presenta este tipo de trombocitopenia:

##### *Circulación extracorpórea*

Durante la cirugía con circulación extracorpórea hay muchos elementos en donde las plaquetas, así como la mayoría de los mecanismos de la coagulación, tienen oportunidad de activarse o consumirse. Las plaquetas se tornan activas al ponerse en contacto con superficies externas diferentes al endotelio, situación que origina consumo de plaquetas con su consecuencia directa, la trombocitopenia. Además de lo anterior, en las cirugías con circulación extracorpórea se administra heparina que causa trombocitopenia [363], hay hemodilución que reduce el recuento plaquetario entre el 33% y el 50% del recuento inicial [364], los pacientes son transfundidos [365] y se generan procesos de coagulación intravascular diseminada que también consumen plaquetas [366]. Todas estas alteraciones pueden potenciarse por alteraciones previas a la cirugía asociadas con medicamentos como la aspirina, el copidrogel y otros antiplaquetarios, tiazidas, metildopa y digitoxina, entre otros relacionados con trombocitopenia mediada inmunológicamente [367]. Dependiendo de la profundidad de la trombocitopenia y de otras alteraciones asociadas, las plaquetas se empiezan a recuperar a partir de las 6 horas posoperatorio [364].

##### *Puentes coronarios y cirugía cardiopulmonar*

La introducción de material prostético dentro de la circulación, como el que se utiliza en las angioplastias, induce aumento selectivo en el consumo de las plaquetas [368-370]. En estos pacientes, especialmente en las primeras etapas, es frecuente que la trombocitopenia esté asociada con otras alteraciones de la coagulación, en particular con aumento en el consumo de los factores de coagulación secundarios a una coagulación intravascular diseminada, daño de las plaquetas por los oxigenadores, hemodilución y aumento de la fibrinólisis, entre otros. En estos pacientes, la trombocitopenia también puede estar relacionada con la heparina [371], los trombolíticos [372] y otras drogas [373] que se requieren para el mantenimiento de la enfermedad de base.

### *Trombocitopenia por hemodiálisis*

Los pacientes urémicos usualmente tienen una trombocitopenia moderada por disminución de la producción de plaquetas [374], trombocitopenia que puede pronunciarse tras el consumo de plaquetas relacionado con las membranas de diálisis [375], situación que puede dar origen a manifestaciones hemorrágicas [376].

### *Trombocitopenia por aféresis*

En los pacientes a quienes se les practican aféresis es frecuente que se presente una trombocitopenia moderada, especialmente cuando se mantienen sistemas de flujo continuo. En estos pacientes, las manifestaciones hemorrágicas son poco frecuentes [25].

### Otras causas de trombocitopenia por destrucción o consumo aumentado

Las reacciones alérgicas y anafilácticas en personas sensibilizadas a varios alérgenos, incluidos los alimentos, pueden estar acompañadas por trombocitopenia [377, 378]. El veneno de serpiente causa una plétora de alteraciones hematológicas, incluida la trombocitopenia [379-382]. También se ha observado trombocitopenia tras infecciones por estreptococos, algunas de ellas con glomerulonefritis [383, 384], y en algunas formas asociadas con disminución de la vida media de las plaquetas [328].

### **Trombocitopenia por secuestro de plaquetas**

Se incluyen en esta forma de trombocitopenia, tres situaciones clínicas bien definidas: el hiperesplenismo, la hipotermia y la que se puede presentar en pacientes politransfundidos.

#### **Trombocitopenia por hiperesplenismo**

La esplenomegalia *per se*, la que se presenta en cualquier enfermedad sistémica, puede dar como resultado una disminución moderada de las plaquetas con valores promedio de 100.000 por  $\mu\text{L}$ . Las hemorragias en estas situaciones son raras, pero es frecuente observar sangrado excesivo después de un trauma o una cirugía. El mecanismo por el cual la trombocitopenia se produce es por factores mecánicos, ya que al aumentar el volumen del bazo aumenta la posibilidad de secuestreación y destrucción de las plaquetas por el sistema reticuloendotelial; fenómeno conocido como hiperesplenismo. El hiperesplenismo es una causa frecuente de trombocitopenia moderada que usualmente coexiste con anemia y leucopenia [385, 386]. En esta situación clínica, la vida media de las plaquetas y la masa total de las plaquetas es normal, pero se depositan en el tejido esplénico que las «secuestra»; en algunos casos se encuentra hasta el 90% de las plaquetas acumuladas en el bazo, cuando normalmente este valor oscila entre el 20% y el 40%. Desde el punto de vista clínico, las manifestaciones hemorrágicas asociadas con hiperesplenismo son la excepción, usualmente es un hallazgo de laboratorio lo que configura el síndrome. En estos pacientes es frecuente encontrar coagulopatías asociadas con daño hepático por cirrosis y evidencia de sangrado por várices esofágicas [387].

#### **Trombocitopenia por hipotermia**

La hipotermia como causa de trombocitopenia se ha evidenciado en cirugías [388] cuando se requiere en algunos procedimientos en unidades de cuidados intensivos cardíacos y neurológicos [389-391] y en personas, especialmente infantes, [392] y en viejos [393-396] que accidentalmente quedan en hipotermia, y en infantes [397, 398] o en adultos [399] con lesiones del hipotálamo que llevan a disfunción en la regulación de la temperatura. La trombocitopenia en estos casos es transitoria y se corrige una vez se normaliza la temperatura. Estudios experimentales en perros son compatibles con la secuestreación de las plaquetas en el hígado y en el bazo mientras permanezca la hipotermia [400]. Cuando se utiliza la hipotermia como herramienta terapéutica se puede observar trombocitopenia, disfunción plaquetaria y alteración de las pruebas de coagulación [401]. En un estudio que incluyó 96 pacientes con

trauma cerebral sometidos a hipotermia como parte del tratamiento, la trombocitopenia se presentó en el 77% de los pacientes y los niveles mínimos en el recuento aparecen a los tres días y retornan a niveles iniciales uno a dos días después de suspendida la hipotermia [402]. Afortunadamente, en la práctica clínica, las hemorragias cerebrales en pacientes con hipotermia son infrecuentes.

### Trombocitopenia en pacientes politransfundidos

Además de la trombocitopenia relacionada con las transfusiones analizada previamente, se ha observado que en pacientes politransfundidos, con dos a cinco unidades de glóbulos rojos, dentro de las 72 horas siguientes a las transfusiones, se presenta una reducción en el recuento de plaquetas del 33% al 40% [403-405] y los estudios que se han realizado muestran que el mecanismo por el cual se produce esta trombocitopenia es el secuestro de las plaquetas posiblemente en el bazo, ya que este fenómeno no se presenta en pacientes a esplénicos (sin bazo) [405]. Es posible que detritus procedentes de la sangre transfundida sean los responsables de esta trombocitopenia [403, 404].

### Trombocitopenia por hemodilución

Se incluyen en esta forma de trombocitopenia dos situaciones clínicas bien definidas: la trombocitopenia gestacional y la trombocitopenia que se puede presentar en pacientes que han sido sometidos a transfusiones masivas con líquidos, incluida la sangre.

#### Trombocitopenia gestacional

La trombocitopenia gestacional o trombocitopenia incidental, se define como una condición benigna, caracterizada por disminución del recuento de plaquetas por debajo de 150.000 por  $\mu\text{L}$  que se presenta a partir del segundo trimestre del embarazo y que desaparece en el posparto inmediato [406, 407]. La trombocitopenia gestacional se presenta en el 5% de los embarazos y representa el 75% de las trombocitopenias durante el mismo [407]. Desde el punto de vista clínico no representa riesgo de sangrado ni para la madre ni para el producto del embarazo [172], a no ser que se presente trombocitopenia severa [408]. No está claramente establecida la causa, pero parece ser que se debe a una aceleración en el aclaramiento de las plaquetas [407] y a los fenómenos de hemodilución propios del embarazo [409]. El diagnóstico de trombocitopenia gestacional por hemodilución, como en el caso de la púrpura trombocitopénica idiopática previamente analizado, es un diagnóstico de exclusión y se debe sospechar cuando se presentan algunos de los siguientes criterios: 1) trombocitopenia media a moderada (70.000 a 150.000 por  $\mu\text{L}$ ) a partir del segundo trimestre, 2) las pacientes son asintomáticas y no tienen historia de hemorragia, 3) ausencia de antecedentes de trombocitopenia preconcepción, 4) el recuento de plaquetas en el primer trimestre del embarazo es normal (por encima de 150.000 por  $\mu\text{L}$ ), y 5) el recuento de plaquetas se normaliza entre 2 y 12 semanas posparto [174]. Como se expresó en el subtítulo de la púrpura trombocitopénica idiopática en embarazo, es de vital importancia establecer el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades debido a las implicaciones para la madre y el feto en la púrpura trombocitopénica idiopática, implicaciones que no se presentan en los casos de trombocitopenia gestacional [174]. El estudio detallado de los anticuerpos contra plaquetas característicos de la púrpura trombocitopénica idiopática pueden ser la clave para el diagnóstico diferencial con la trombocitopenia gestacional [179].

#### Trombocitopenia por transfusión masiva de líquidos

La trombocitopenia, así como otras coagulopatías, es un hallazgo común en pacientes transfundidos masivamente. El recuento de plaquetas invariablemente disminuye como resultado de la hemodilución con líquidos, incluida la sangre (recuérdese que la sangre de banco no tiene plaquetas). Esta situación es particularmente frecuente en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular y politraumatizados.

## Conclusión

La trombocitopenia es un importante marcador de una amplia gama de enfermedades agudas o crónicas, adquiridas o hereditarias. Después de la anemia es la segunda alteración relacionada con el hemograma más frecuente en la práctica médica. Es de vital importancia que el laboratorio clínico, aparte de verificar el resultado, aporte al médico las características morfológicas que le permitan, de acuerdo con la clínica y estudios complementarios en cada caso, llegar a un diagnóstico etiológico con el fin de manejar al paciente de la manera más adecuada. La trombocitopenia es detectada con facilidad por los autoanalizadores de hematología, pero más importante que hallarla es saber porqué se presenta.

**Summary:** Thrombocytopenia represents the most common finding in acquired hemorrhagic diseases. As it happens with anemia and hypertension, it is not considered a disease but a sign that expresses itself both in the clinical and in the laboratory setting. The clinician must define the disease which is being expressed by the sign through complementary studies performed according with the clinic, and offer an adequate and timely treatment. Four thrombocytopenic groups are defined: 1) induced by a reduced production of platelets, 2) induced by a shortening in the half-life of platelets, 3) induced by sequestration of platelets, and 4) induced by hemodilution. An analysis of the clinical manifestations in the most common thrombocytopenic diseases is performed.

**Key words:** clinic, thrombocytopenia, platelets, etiology, coagulation.

**Campuzano-Maya G.** Thrombocytopenia: more than finding it is knowing why is happening. Medicina & Laboratorio 2007; 13: 111-152.

Module 1 (Clinic and laboratory), number 61. Editora Médica Colombiana S.A., 2007°.

## Bibliografía

1. **Campuzano-Maya G.** El hemograma electrónico. Laboratorio al Día 1995; 5: 28-41.
2. **Briggs C, Harrison P, Grant D, Staves J, Machin SJ.** New quantitative parameters on a recently introduced automated blood cell counter--the XE 2100. Clin Lab Haematol 2000; 22: 345-350.
3. **Briggs C, Kunka S, Machin SJ.** The most accurate platelet count on the Sysmex XE-2100. Optical or impedance? Clin Lab Haematol 2004; 26: 157-158.
4. **Briggs C, Harrison P, Machin SJ.** Continuing developments with the automated platelet count. Int Jn Lab Hem 2007; 29: 77-91.
5. **Campuzano-Maya G.** Estudio del paciente con trombocitopenia. Laboratorio al Día 1995; 5: 325-350.
6. **Orozco-Rojas CA, Aguirre-Jaramillo OH.** Trombocitopenia multifactorial en los recién nacidos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos neonatales. Medicina & Laboratorio 2005; 11: 177-194.
7. **Hartwig JH, Italiano JE.** Life of the Blood Platelet. In Blood: Principles and practice of hematology, Handin RI, Lux SE and Stossel TP. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, P.A. 2003; 1049-1079.
8. **Ferguson JJ.** The physiology of normal platelet function. In Antiplatelet therapy in clinical practice, Ferguson JJ, Chronos N and Harrington RA. Martin Dunitz, London. 2000; 15-35.
9. **George JN.** Platelets. Lancet 2000; 355: 1531-1539.
10. **George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al.** Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88: 3-40.
11. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol 2003; 120: 574-596.
12. **Teo CP, Kueh YK.** Incidence of thrombocytopenia in an acute care hospital. Ann Acad Med Singapore 1989; 18: 379-381.
13. **Hanes SD, Quarles DA, Boucher BA.** Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients. Ann Pharmacother 1997; 31: 285-289.
14. **Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Guyatt GH, Arnold DM, et al.** Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. J Crit Care 2005; 20: 348-353.
15. **Sociedad Colombiana de Patología Clínica.** Manual de Codificación, Nomenclatura, Nivelación y Valores de Exámenes de laboratorio Clínico. 2007; Editora Médica Colombiana S.A., Edimeco, Medellín, Colombia. 1-52.
16. **República de Colombia, Ministerio de Salud.** Resolución No. 1896 de 2001. Por la cual se sustituye la Clasificación Única de Procedimientos en Salud.
17. **Laboratorio Clínico Hematológico S.A.** Manual de Procedimientos. Sistema de Integrado de Gestión. 2007. Medellín, Colombia.

18. Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottenheimer EJ, van Berkum KA, McKusick VA. Thrombocytopenia with absent radius (TAR). Medicine (Baltimore) 1969; 48: 411-439.
19. Mhawech P, Saleem A. Inherited giant platelet disorders. Classification and literature review. Am J Clin Pathol 2000; 113: 176-190.
20. Geddis AE. Inherited thrombocytopenia: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia and thrombocytopenia with absent radii. Semin Hematol 2006; 43: 196-203.
21. Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with absent radii. A review of 100 cases. Am J Pediatr Hematol Oncol 1988; 10: 51-64.
22. Luthy DA, Mack L, Hirsch J, Cheng E. Prenatal ultrasound diagnosis of thrombocytopenia with absent radii. Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 350-351.
23. Donnenfeld AE, Wiseman B, Lavi E, Weiner S. Prenatal diagnosis of thrombocytopenia absent radius syndrome by ultrasound and cordocentesis. Prenat Diagn 1990; 10: 29-35.
24. Labrune P, Pons JC, Khalil M, Mirlesse V, Imbert MC, Odievre M, et al. Antenatal thrombocytopenia in three patients with TAR (thrombocytopenia with absent radii) syndrome. Prenat Diagn 1993; 13: 463-466.
25. Warkentin TE, Kelton JG. Platelet life cycle: Quantitative disorders. In Blood: Principles and practice of hematology, Handin RI, Lux SE and Stossel TP. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, P.A. 2003; 983-1047.
26. Fanconi G. Familial constitutional panmyelocytopathy, Fanconi's anaemia (F.A.). I. Clinical aspects. Semin Hematol 1967; 4: 233-240.
27. Gordon-Smith EC, Rutherford TR. Fanconi anaemia--constitutional, familial aplastic anaemia. Baillieres Clin Haematol 1989; 2: 139-152.
28. Sieff CA, Nisbet-Brown E, Nathan DG. Congenital bone marrow failure syndromes. Br J Haematol 2000; 111: 30-42.
29. Joenje H, Patel KJ. The emerging genetic and molecular basis of Fanconi anaemia. Nat Rev Genet 2001; 2: 446-457.
30. Van den Oudenrijn S, Bruin M, Folman CC, Peters M, Faulkner LB, de Haas M, et al. Mutations in the thrombopoietin receptor, Mpl, in children with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Br J Haematol 2000; 110: 441-448.
31. Hayashi T, Suzuki K. Molecular pathogenesis of Bernard-Soulier syndrome. Semin Thromb Hemost 2000; 26: 53-59.
32. King S, Germeshausen M, Strauss G, Welte K, Ballmaier M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: a retrospective clinical analysis of 20 patients. Br J Haematol 2005; 131: 636-644.
33. Passos-Coelho JL, Sebastiao M, Gameiro P, Reichert A, Vieira L, Ferreira I, et al. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia-Report of a new c-mpl gene missense mutation. Am J Hematol 2007; 82: 240-241.
34. Al-Ahmari A, Ayas M, Al-Jefri A, Al-Mahr M, Rifai S, El-Sohly H. Allogeneic stem cell transplantation for patients with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAT). Bone Marrow Transplant 2004; 33: 829-831.
35. Drachman JG, Jarvik GP, Mehaffey MG. Autosomal dominant thrombocytopenia: incomplete megakaryocyte differentiation and linkage to human chromosome 10. Blood 2000; 96: 118-125.
36. Sheth NK, Pranker TA. Inherited thrombocytopenia with thrombasthenia. J Clin Pathol 1968; 21: 154-156.
37. Tonelli R, Strippoli P, Grossi A, Savoia A, Iolascon A, Savino M, et al. Hereditary thrombocytopenia due to reduced platelet production-report on two families and mutational screening of the thrombopoietin receptor gene (c-mpl). Thromb Haemost 2000; 83: 931-936.
38. Diamandis M, Adam F, Kahr WH, Wang P, Chorneyko KA, Arsenault AL, et al. Insights into abnormal hemostasis in the Quebec platelet disorder from analyses of clot lysis. J Thromb Haemost 2006; 4: 1086-1094.
39. Weiss HJ, Meyer D, Rabinowitz R, Pietu G, Girma JP, Vicic WJ, et al. Pseudo-von Willebrand's disease. An intrinsic platelet defect with aggregation by unmodified human factor VIII/von Willebrand factor and enhanced adsorption of its high-molecular-weight multimers. N Engl J Med 1982; 306: 328-333.
40. Hultin MB, Sussman, II. Postoperative thrombocytopenia in type IIB von Willebrand disease. Am J Hematol 1990; 33: 64-68.
41. Donner M, Holmberg L, Nilsson IM. Type IIB von Willebrand's disease with probable autosomal recessive inheritance and presenting as thrombocytopenia in infancy. Br J Haematol 1987; 66: 349-354.
42. Thompson AR, Wood WG, Stamatoyannopoulos G. X-linked syndrome of platelet dysfunction, thrombocytopenia, and imbalanced globin chain synthesis with hemolysis. Blood 1977; 50: 303-316.
43. Raskind WH, Niakan KK, Wolff J, Matsushita M, Vaughan T, Stamatoyannopoulos G, et al. Mapping of a syndrome of X-linked thrombocytopenia with Thalassemia to band Xp11.12: further evidence of genetic heterogeneity of X-linked thrombocytopenia. Blood 2000; 95: 2262-2268.
44. Ho CY, Otterud B, Legare RD, Varvil T, Saxena R, DeHart DB, et al. Linkage of a familial platelet disorder with a propensity to develop myeloid malignancies to human chromosome 21q22.1-22.2. Blood 1996; 87: 5218-5224.
45. Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, Hutchings S, Tan X, Kufrin D, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. Nat Genet 1999; 23: 166-175.
46. Ducrou W, Kimber RJ. Stomatocytes, haemolytic anaemia and abdominal pain in Mediterranean migrants. Some examples of a new syndrome? Med J Aust 1969; 2: 1087-1091.
47. Pembrey RG, Handley DA, Kimber RJ. Causes of thrombocytopenia in a hospital population. A six-months survey of 7,750 patients. Med J Aust 1971; 1: 583-588.
48. Von Behrens WE. Mediterranean macrothrombocytopenia. Blood 1975; 46: 199-208.
49. Rees DC, Iolascon A, Carella M, O'Mearaigh A S, Kendra JR, Jowitt SN, et al. Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia) is the hematological presentation of phytosterolemia. Br J Haematol 2005; 130: 297-309.

50. Stewart GW, Lloyd J, Pegel K. Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia: update from Adelaide, Australia. *Br J Haematol* 2006; 132: 660-661.
51. Noris P, Spedini P, Belletti S, Magrini U, Baldiuni CL. Thrombocytopenia, giant platelets, and leukocyte inclusion bodies (May-Hegglin anomaly): clinical and laboratory findings. *Am J Med* 1998; 104: 355-360.
52. Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, Rozenfeld-Granot G, Carlsson LE, Savage J, et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1033-1045.
53. Epstein CJ, Sahud MA, Piel CF, Goodman JR, Bernfield MR, Kushner JH, et al. Hereditary macrothrombocytopenia, nephritis and deafness. *Am J Med* 1972; 52: 299-310.
54. Seri M, Pecci A, Di Bari F, Cusano R, Savino M, Panza E, et al. MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 203-215.
55. Peterson LC, Rao KV, Crosson JT, White JG. Fechtner syndrome--a variant of Alport's syndrome with leukocyte inclusions and macrothrombocytopenia. *Blood* 1985; 65: 397-406.
56. Greinacher A, Bux J, Kiefel V, White JG, Mueller-Eckhardt C. May-Hegglin anomaly: a rare cause of thrombocytopenia. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 668-671.
57. Campuzano-Maya G. Alteraciones del hemograma relacionadas con los contadores de células. *Medicina & Laboratorio* 2005; 11: 363-384.
58. Greinacher A, Mueller-Eckhardt C. Hereditary types of thrombocytopenia with giant platelets and inclusion bodies in the leukocytes. *Blut* 1990; 60: 53-60.
59. Heynen MJ, Blockmans D, Verwilghen RL, Vermeylen J. Congenital macrothrombocytopenia, leucocyte inclusions, deafness and proteinuria: functional and electron microscopic observations on platelets and megakaryocytes. *Br J Haematol* 1988; 70: 441-448.
60. Greinacher A, Nieuwenhuuis HK, White JG. Sebastian platelet syndrome: a new variant of hereditary macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions. *Blut* 1990; 61: 282-288.
61. Young G, Luban NL, White JG. Sebastian syndrome: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1999; 61: 62-65.
62. Gershoni-Baruch R, Baruch Y, Viener A, Lichtig C. Fechtner syndrome: clinical and genetic aspects. *Am J Med Genet* 1988; 31: 357-367.
63. Eckstein JD, Filip DJ, Watts JC. Hereditary thrombocytopenia, deafness, and renal disease. *Ann Intern Med* 1975; 82: 639-645.
64. Standon GR, Saunders J, Michael J, Bloom AL. Epstein's syndrome: case report and survey of the literature. *Postgrad Med J* 1987; 63: 573-575.
65. Gilman AL, Sloand E, White JG, Sacher R. A novel hereditary macrothrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 296-305.
66. Drouin A, Favier R, Masse JM, Debili N, Schmitt A, Elbim C, et al. Newly recognized cellular abnormalities in the gray platelet syndrome. *Blood* 2001; 98: 1382-1391.
67. Nurden AT, Nurden P. The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. *Blood Rev* 2007; 21: 21-36.
68. Krishnamurti L, Neglia JP, Nagarajan R, Berry SA, Lohr J, Hirsch B, et al. Paris-Trousseau syndrome platelets in a child with Jacobsen's syndrome. *Am J Hematol* 2001; 66: 295-299.
69. Breton-Gorius J, Favier R, Guichard J, Cherif D, Berger R, Debili N, et al. A new congenital dysmegakaryopoietic thrombocytopenia (Paris-Trousseau) associated with giant platelet alpha-granules and chromosome 11 deletion at 11q23. *Blood* 1995; 85: 1805-1814.
70. Milton JG, Frojmovic MM. Shape-changing agents produce abnormally large platelets in a hereditary «giant platelets syndrome (MPS)». *J Lab Clin Med* 1979; 93: 154-161.
71. Milton JG, Frojmovic MM, Tang SS, White JG. Spontaneous platelet aggregation in a hereditary giant platelet syndrome (MPS). *Am J Pathol* 1984; 114: 336-345.
72. Okita JR, Frojmovic MM, Kristopeit S, Wong T, Kunicki TJ. Montreal platelet syndrome: a defect in calcium-activated neutral proteinase (calpain). *Blood* 1989; 74: 715-721.
73. Smith TP, Dodds WJ, Tartaglia AP. Thrombasthenic-thrombopathic thrombocytopenia with giant, «swiss-cheese» platelets. A case report. *Ann Intern Med* 1973; 79: 828-834.
74. Green D, Ts'ao CH, Cohen I, Rossi EC. Haemorrhagic thrombocytopathy associated with dilatation of the platelet-membrane complex. *Br J Haematol* 1981; 48: 595-600.
75. Maldonado JE. Letter: «Swiss-cheese» platelets. *Ann Intern Med* 1974; 81: 860-861.
76. Cullum C, Cooney DP, Schrier SL. Familial thrombocytopenic thrombocytopathy. *Br J Haematol* 1967; 13: 147-159.
77. Weiss HJ, Vicic WJ, Lages BA, Rogers J. Isolated deficiency of platelet procoagulant activity. *Am J Med* 1979; 67: 206-213.
78. Scott syndrome: an inherited defect of the procoagulant activity of platelets. *Platelets* 1997; 8: 117-124.
79. Solum NO. Procoagulant expression in platelets and defects leading to clinical disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2841-2846.
80. Stormorken H, Holmsen H, Sund R, Sakariassen KS, Hovig T, Jellum E, et al. Studies on the haemostatic defect in a complicated syndrome. An inverse Scott syndrome platelet membrane abnormality? *Thromb Haemost* 1995; 74: 1244-1251.
81. Greaves M, Pickering C, Martin J, Cartwright I, Preston FE. A new familial 'giant platelet syndrome' with structural, metabolic and functional abnormalities of platelets due to a primary megakaryocyte defect. *Br J Haematol* 1987; 65: 429-435.
82. Najean Y, Lecompte T. Genetic thrombocytopenia with autosomal dominant transmission: a review of 54 cases. *Br J Haematol* 1990; 74: 203-208.
83. Fabris F, Cordiano I, Salván F, Ramón R, Valente M, Luzzatto G, et al. Chronic isolated macrothrombocytopenia

- with autosomal dominant transmission: a morphological and qualitative platelet disorder. *Eur J Haematol* 1997; 58: 40-45.
84. Drouin J, McGregor JL, Parmentier S, Izaguirre CA, Clemeson KJ. Residual amounts of glycoprotein Ib concomitant with near-absence of glycoprotein IX in platelets of Bernard-Soulier patients. *Blood* 1988; 72: 1086-1088.
  85. Andrews RK, Shen Y, Gardiner EE, Dong JF, Lopez JA, Berndt MC. The glycoprotein Ib-IX-V complex in platelet adhesion and signaling. *Thromb Haemost* 1999; 82: 357-364.
  86. Aakhuis AM, Stavem P, Hovig T, Pedersen TM, Solum NO. Studies on a patient with thrombocytopenia, giant platelets and a platelet membrane glycoprotein Ib with reduced amount of sialic acid. *Br J Haematol* 1990; 74: 320-329.
  87. Ludlow LB, Schick BP, Budarf ML, Driscoll DA, Zackai EH, Cohen A, et al. Identification of a mutation in a GATA binding site of the platelet glycoprotein Ibbeta promoter resulting in the Bernard-Soulier syndrome. *J Biol Chem* 1996; 271: 22076-22080.
  88. Freson K, Devriendt K, Matthijs G, Van Hoof A, De Vos R, Thys C, et al. Platelet characteristics in patients with X-linked macrothrombocytopenia because of a novel GATA1 mutation. *Blood* 2001; 98: 85-92.
  89. Yufu Y, Ideguchi H, Narishige T, Suematsu E, Toyoda K, Nishimura J, et al. Familial macrothrombocytopenia associated with decreased glycosylation of platelet membrane glycoprotein IV. *Am J Hematol* 1990; 33: 271-273.
  90. Becker PS, Clavell LA, Beardsley DS. Giant platelets with abnormal surface glycoproteins: a new familial disorder associated with mitral valve insufficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 69-73.
  91. Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994; 78: 635-644.
  92. Ochs HD, Slichter SJ, Harker LA, Von Behrens WE, Clark RA, Wedgwood RJ. The Wiskott-Aldrich syndrome: studies of lymphocytes, granulocytes, and platelets. *Blood* 1980; 55: 243-252.
  93. Thrasher AJ, Kinnon C. The Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 2-9.
  94. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 725-738; quiz 739.
  95. FitzPatrick DR, Strain L, Thomas AE, Barr DG, Todd A, Smith NM, et al. Neurogenic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction, patent ductus arteriosus, and thrombocytopenia segregating as an X linked recessive disorder. *J Med Genet* 1997; 34: 666-669.
  96. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 876-885.
  97. Campuzano-Maya G. Semiología del hemograma. Laboratorio al Día 1995; 5: 161-174.
  98. Haddad E, Cramer E, Riviere C, Rameau P, Louache F, Guichard J, et al. The thrombocytopenia of Wiskott-Aldrich syndrome is not related to a defect in proplatelet formation. *Blood* 1999; 94: 509-518.
  99. Qasim W, Gilmour KC, Heath S, Ashton E, Cranston T, Thomas A, et al. Protein assays for diagnosis of Wiskott-
  - Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2001; 113: 861-865.
  100. Knox-Macaulay HH, Bashawri L, Davies KE. X linked recessive thrombocytopenia. *J Med Genet* 1993; 30: 968-969.
  101. Heiss NS, Knight SW, Vulliamy TJ, Klauck SM, Wiedemann S, Mason PJ, et al. X-linked dyskeratosis congenita is caused by mutations in a highly conserved gene with putative nucleolar functions. *Nat Genet* 1998; 19: 32-38.
  102. Bessman JD. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *Am J Hematol* 1984; 16: 161-170.
  103. Campuzano-Maya G. Estudio de la medula ósea. Laboratorio al Día 1995; 5: 295-311.
  104. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76: 871-881.
  105. Lindenbaum J, Hargrove RL. Thrombocytopenia in alcoholics. *Ann Intern Med* 1968; 68: 526-532.
  106. Menke DM, Colon-Otero G, Cockerill KJ, Jenkins RB, Noel P, Pierre RV. Refractory thrombocytopenia. A myelodysplastic syndrome that may mimic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 502-510.
  107. Stoll DB, Blum S, Pasquale D, Murphy S. Thrombocytopenia with decreased megakaryocytes. Evaluation and prognosis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 170-175.
  108. Hoffman R, Bruno E, Elwell J, Mazur E, Gewirtz AM, Dekker P, et al. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura: a syndrome of diverse etiologies. *Blood* 1982; 60: 1173-1178.
  109. Chan DK, O'Neill B. Successful trial of antithymocyte globulin therapy in amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Med J Aust* 1988; 148: 602-603.
  110. Hallett JM, Martell RW, Sher C, Jacobs P. Amegakaryocytic thrombocytopenia with duplication of part of the long arm of chromosome 3. *Br J Haematol* 1989; 71: 291-292.
  111. Nagasawa T, Sakurai T, Kashiwagi H, Abe T. Cell-mediated amegakaryocytic thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Blood* 1986; 67: 479-483.
  112. Koduri PR. Amegakaryocytic thrombocytopenia with a positive direct Coombs' test. *Am J Hematol* 1993; 44: 68-69.
  113. Font J, Nomdedeu B, Martinez-Orozco F, Ingelmo M, Balcells A. Amegakaryocytic thrombocytopenia and an analgesic. *Ann Intern Med* 1981; 95: 783.
  114. Telek B, Kiss A, Pecze K, Ujhelyi P, Rak K. Cyclic idiopathic pure acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura: a patient treated with cyclosporin A. *Br J Haematol* 1989; 73: 128-129.
  115. Kashyap R, Choudhry VP, Pati HP. Danazol therapy in cyclic acquired amegakaryocytic thrombocytopenic purpura: a case report. *Am J Hematol* 1999; 60: 225-228.
  116. Hoffman R, Zaknoen S, Yang HH, Bruno E, LoBuglio AF, Arrowsmith JB, et al. An antibody cytotoxic to megakaryocyte progenitor cells in a patient with immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1985; 312: 1170-1174.
  117. Mukai HY, Kojima H, Todokoro K, Tahara T, Kato T, Hasegawa Y, et al. Serum thrombopoietin (TPO) levels in

- patients with amegakaryocytic thrombocytopenia are much higher than those with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1996; 76: 675-678.
118. **Sandoval C.** Thrombocytosis in children with iron deficiency anemia: series of 42 children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 593.
  119. **Gross S, Keefer V, Newman AJ.** The Platelets in Iron-Deficiency Anemia. I. the Response to Oral and Parenteral Iron. *Pediatrics* 1964; 34: 315-323.
  120. **Lopas H, Rabiner SF.** Thrombocytopenia associated with iron deficiency anemia. A report of five cases. *Clin Pediatr (Phila)* 1966; 5: 609-616.
  121. **Dincol K, Aksoy M.** On the platelet levels in chronic iron deficiency anemia. *Acta Haematol* 1969; 41: 135-143.
  122. **Knizley H, Jr., Noyes WD.** Iron deficiency anemia, papilledema, thrombocytosis, and transient hemiparesis. *Arch Intern Med* 1972; 129: 483-486.
  123. **Scher H, Silber R.** Letter: Iron responsive thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1976; 84: 571-572.
  124. **Michaels J, Admon D, Lugassy G, Matzner Y.** Idiopathic thrombocytopenic purpura presenting as iron-responsive thrombocytopenia. *Haemostasis* 1987; 17: 105-108.
  125. **Berger M, Brass LF.** Severe thrombocytopenia in iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 1987; 24: 425-428.
  126. **Soff GA, Levin J.** Thrombocytopenia associated with repletion of iron in iron-deficiency anemia. *Am J Med Sci* 1988; 295: 35-39.
  127. **Go RS, Porrata LF, Call TG.** Thrombocytopenia after iron dextran administration in a patient with severe iron deficiency anemia. *Ann Intern Med* 2000; 132: 925.
  128. **Begin Y.** Erythropoietin and platelet production. *Haematologica* 1999; 84: 541-547.
  129. **Cowan DH.** Effect of alcoholism on hemostasis. *Semin Hematol* 1980; 17: 137-147.
  130. **Post RM, Desforges JF.** Thrombocytopenia and alcoholism. *Ann Intern Med* 1968; 68: 1230-1236.
  131. **Lindenbaum J, Lieber CS.** Hematologic effects of alcohol in man in the absence of nutritional deficiency. *N Engl J Med* 1969; 281: 333-338.
  132. **Ryback R, Desforges J.** Alcoholic thrombocytopenia in three inpatient drinking alcoholics. *Arch Intern Med* 1970; 125: 475-477.
  133. **Cowan DH, Hines JD.** Thrombocytopenia of severe alcoholism. *Ann Intern Med* 1971; 74: 37-43.
  134. **Haselager EM, Vreeken J.** Rebound thrombocytosis after alcohol abuse: a possible factor in the pathogenesis of thromboembolic disease. *Lancet* 1977; 1: 774-775.
  135. **Numminen H, Hillbom M, Juvela S.** Platelets, alcohol consumption, and onset of brain infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 376-380.
  136. **Savage DG, Ogundipe A, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J.** Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis. *Am J Med Sci* 2000; 319: 343-352.
  137. **Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH.** Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 322-326.
  138. **Gewirtz AM, Hoffman R.** Transitory hypomegakaryocytic thrombocytopenia: aetiological association with ethanol abuse and implications regarding regulation of human megakaryopoiesis. *Br J Haematol* 1986; 62: 333-344.
  139. **Levine RF, Spivak JL, Meagher RC, Sieber F.** Effect of ethanol on thrombopoiesis. *Br J Haematol* 1986; 62: 345-354.
  140. **Cowan DH.** Thrombokinetic studies in alcohol-related thrombocytopenia. *J Lab Clin Med* 1973; 81: 64-76.
  141. **Cines DB, Blanchette VS.** Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; 346: 995-1008.
  142. **Letsky EA, Greaves M.** Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology*. *Br J Haematol* 1996; 95: 21-26.
  143. **McMillan R.** Antiplatelet antibodies in chronic adult immune thrombocytopenic purpura: assays and epitopes. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 Suppl 1: S57-61.
  144. **McMillan R, Longmire RL, Yelenosky R, Smith RS, Craddock CG.** Immunoglobulin synthesis in vitro by splenic tissue in idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1972; 286: 681-684.
  145. **McMillan R, Tani P, Millard F, Berchtold P, Renshaw L, Woods VL, Jr.** Platelet-associated and plasma anti-glycoprotein autoantibodies in chronic ITP. *Blood* 1987; 70: 1040-1045.
  146. **Van Vliet HH, Kappers-Klunne MC, van der Heij JW, Abels J.** Antibodies against glycosphingolipids in sera of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1987; 67: 103-108.
  147. **Zucker-Franklin D, Karpatkin S.** Red-cell and platelet fragmentation in idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1977; 297: 517-523.
  148. **Campuzano-Maya G, Restrepo MA.** Púrpura trombocítopenico idiopático (PTI). Estudio en 96 casos y revisión del tema. *Antioquia Médica* 1975; 25: 85-99.
  149. **Pizzutto J, Ambriz R.** Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984; 64: 1179-1183.
  150. **Young N, Mortimer P.** Viruses and bone marrow failure. *Blood* 1984; 63: 729-737.
  151. **Verdonck LF, van Heugten H, de Gast GC.** Delay in platelet recovery after bone marrow transplantation: impact of cytomegalovirus infection. *Blood* 1985; 66: 921-925.
  152. **Wyler DC, Butterton JR.** Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 40-1989. A 40-year-old man with headache, fever, rash, and thrombocytopenia after a Caribbean trip. *N Engl J Med* 1989; 321: 957-965.
  153. **Flanagan NG, Rowlands AJ, Sloan ME, Ridway JC.** Infectious mononucleosis with acute thrombocytopenia. *J Infect* 1989; 19: 61-63.
  154. **MacGowan JR, Mahendra P, Ager S, Marcus RE.** Thrombocytopenia and spontaneous rupture of the spleen associated with infectious mononucleosis. *Clin Lab Haematol* 1995; 17: 93-94.

155. Mayer JL, Beardsley DS. Varicella-associated thrombocytopenia: autoantibodies against platelet surface glycoprotein V. *Pediatr Res* 1996; 40: 615-619.
156. Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 88-90.
157. Segata M, Chaoui R, Khalek N, Bahado-Singh R, Poidas MJ, Mari G. Fetal thrombocytopenia secondary to parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: e61-64.
158. Kimmel SR. Vaccine adverse events: separating myth from reality. *Am Fam Physician* 2002; 66: 2113-2120.
159. Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 107-111.
160. Winiarski J. Mechanisms in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Paediatr Suppl* 1998; 424: 54-56.
161. Taub JW, Warrier I, Holtkamp C, Beardsley DS, Lusher JM. Characterization of autoantibodies against the platelet glycoprotein antigens IIb/IIIa in childhood idiopathic thrombocytopenia purpura. *Am J Hematol* 1995; 48: 104-107.
162. Hoyle C, Darbyshire P, Eden OB. Idiopathic thrombocytopenia in childhood. Edinburgh experience 1962-82. *Scott Med J* 1986; 31: 174-179.
163. Zeller B, Helgestad J, Hellebostad M, Kolmannskog S, Nystad T, Stensvold K, et al. Immune thrombocytopenic purpura in childhood in Norway: a prospective, population-based registration. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 551-558.
164. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 345-347.
165. Berchtold P, McMillan R, Tani P, Sommerville-Nielsen S, Blanchette VS. Autoantibodies against platelet membrane glycoproteins in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1989; 74: 1600-1602.
166. Lightsey AL, Jr., Koenig HM, McMillan R, Stone JR, Jr. Platelet-associated immunoglobulin G in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1979; 94: 201-204.
167. Ware R, Kinney TR, Friedman HS, Falletta JM, Rosse WF. Prognostic implications for direct platelet-associated IgG in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986; 8: 32-37.
168. McIntosh S, Johnson C, Hartigan P, Baumgarten A, Dwyer JM. Immunoregulatory abnormalities in children with thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1981; 99: 525-530.
169. Zimmerman SA, Ware RE. Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 297-303.
170. Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 744-749.
171. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 29-33.
172. Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J, Kelton JG. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood Rev* 1996; 10: 8-16.
173. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol* 2000; 37: 275-289.
174. Johnson JR, Samuels P. Review of autoimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 317-326.
175. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003; 17: 7-14.
176. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, de Moerloose P. Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 169-173.
177. Levy JA, Murphy LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15: 290-297.
178. Burrows RF, Kelton JG. Pregnancy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: assessing the risks for the infant at delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 781-788.
179. Samuels P, Bussel JB, Braiman LE, Tomaski A, Druzin ML, Mennuti MT, et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1990; 323: 229-235.
180. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood* 1992; 80: 2697-2714.
181. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993; 329: 1463-1466.
182. Harrington WJ, Sprague CC, Minnich V, Moore CV, Aulvin RC, Dubach R. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1953; 38: 433-469.
183. Shulman NR, Aster RH, Pearson HA, Hiller MC. Immuno-reactions involving platelet. VI. Reactions of maternal isoantibodies responsible for neonatal purpura. Differentiation of a second platelet antigen system. *J Clin Invest* 1962; 41: 1059-1069.
184. Kunicki TJ, Beardsley DS. The alloimmune thrombocytopenias: neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura and post-transfusion purpura. *Prog Hemost Thromb* 1989; 9: 203-232.
185. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S, et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989; 1: 363-366.
186. Kaplan C, Morel-Kopp MC, Kroll H, Kiefel V, Schlegel N, Chesnel N, et al. HPA-5b (Br(a)) neonatal alloimmune thrombocytopenia: clinical and immunological analysis of 39 cases. *Br J Haematol* 1991; 78: 425-429.
187. Blanchette VS, Chen L, de Friedberg ZS, Hogan VA, Trudel E, Decary F. Alloimmunization to the PIA1 platelet antigen: results of a prospective study. *Br J Haematol* 1990; 74: 209-215.
188. Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N, Durand-Zaleski I, Tchernia G. Frequency of immune thrombocytopenia in

- newborns: a prospective study. Immune Thrombocytopenia Working Group. *Blood* 1997; 89: 4402-4406.
189. Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, Riikinen S, Teramo K, Kekomaki R. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 441-446.
  190. Berkowitz RL, Bussel JB, McFarland JG. Alloimmune thrombocytopenia: state of the art 2006. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 907-913.
  191. Pearson HA, Shulman NR, Marder VJ, Cone TE, Jr. Isoimmune Neonatal Thrombocytopenic Purpura. Clinical and Therapeutic Considerations. *Blood* 1964; 23: 154-177.
  192. Go RS. Idiopathic cyclic thrombocytopenia. *Blood Rev* 2005; 19: 53-59.
  193. Tomer A, Schreiber AD, McMillan R, Cines DB, Burstein SA, Thiessen AR, et al. Menstrual cyclic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1989; 71: 519-524.
  194. Yanabu M, Nomura S, Fukuroi T, Kawakatsu T, Kido H, Yamaguchi K, et al. Periodic production of antiplatelet autoantibody directed against GPIIIa in cyclic thrombocytopenia. *Acta Haematol* 1993; 89: 155-159.
  195. Kimura F, Nakamura Y, Sato K, Wakimoto N, Kato T, Tahara T, et al. Cyclic change of cytokines in a patient with cyclic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1996; 94: 171-174.
  196. Kojima K, Fujii N, Omoto E, Nose S, Yoneyama M, Sugii Y, et al. Cyclic thrombocytopenia and polycythemia vera. *Ann Hematol* 2003; 82: 61-63.
  197. Go RS, Lovrich SD, Callister SM, Meyer LA, Bottner WA, Farnen JP. Human cyclic thrombocytopenia and Anaplasma spp. infection. *Eur J Haematol* 2005; 74: 182-183.
  198. Asaumi N, Niiya K, Yoshida C, Shibakura M, Niiya M, Tanimoto M. Complete remission of cyclic thrombocytopenia after Helicobacter pylori eradication. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15: 439-440.
  199. Kaptan K, Beyan C. Is complete remission of cyclic thrombocytopenia related to correction of cobalamin deficiency due to H. pylori eradication? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 89; author reply 89.
  200. Campuzano-Maya G. Proof of an association between Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura in Latin-America. *Helicobacter* 2007; 12: 265-273.
  201. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *Br J Haematol* 2006; 132: 125-137.
  202. Hedge UM, Zuijder A, Ball S, Roter BL. The relative incidence of idiopathic and secondary autoimmune thrombocytopenia: a clinical and serological evaluation in 508 patients. *Clin Lab Haematol* 1985; 7: 7-16.
  203. Horino T, Sasaoka A, Takao T, Taguchi T, Maruyama H, Ito H, et al. Immune thrombocytopenic purpura associated with rheumatoid arthritis: case report. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 641-644.
  204. Okamoto H, Soejima M, Takeuchi M, Tateishi M, Terai C, Hara M, et al. Dermatomyositis associated with autoimmune idiopathic thrombocytopenia and anti-Ku antibody. *Mod Rheumatol* 2004; 14: 187-190.
  205. Ivey KJ, Hwang YF, Sheets RF. Scleroderma associated with thrombocytopenia and Coombs-positive hemolytic anemia. *Am J Med* 1971; 51: 815-817.
  206. D'Angelo R, Miller R. Pregnancy complicated by severe preeclampsia and thrombocytopenia in a patient with scleroderma. *Anesth Analg* 1997; 85: 839-841.
  207. Kamada K, Kobayashi Y, Katada K, Takahashi Y, Chikayama S, Ikeda M, et al. Scleroderma associated with anemia and thrombocytopenia that responded well to cyclosporin. *Acta Haematol* 2000; 104: 106-109.
  208. Hamaguchi M, Kawahito Y, Ishino H, Yoshida M, Yoshihikawa T. A case report of tumor necrosis factor-alpha antibody-induced thrombocytopenia associated with emerging IgM anticardiolipin antibody in patients with scleroderma overlap/rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;
  209. Klepfish A, Friedman J, Schechter Y, Schattner A. Autoimmune neutropenia, thrombocytopenia and Coombs positivity in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 948-949.
  210. Jacobs P, Majoo F, Perrotta A. Hyperthyroidism and immune thrombocytopenia. *Postgrad Med J* 1984; 60: 657-661.
  211. Cruz AA, de Alencar VM, Falcao MF, Elias J, Jr., Chahud F. Association between Erdheim-Chester disease, Hashimoto thyroiditis, and familial thrombocytopenia. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22: 60-62.
  212. Kosmo MA, Bordin G, Tani P, McMillan R. Immune thrombocytopenia and Crohn's disease. *Ann Intern Med* 1986; 104: 136.
  213. Boyne MS, Dye KR. Crohn's colitis and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Postgrad Med J* 2000; 76: 299-300.
  214. Kahn O, Fiel MI, Janowitz HD. Celiac sprue, idiopathic thrombocytopenic purpura, and hepatic granulomatous disease. An autoimmune linkage? *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 214-216.
  215. Takahashi T, Saitoh T, Imai K. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicated with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2001; 36: 214-215.
  216. Kihara S, Matsuzawa Y, Kubo M, Nozaki S, Funahashi T, Yamashita S, et al. Autoimmune hyperchylomicronemia. *N Engl J Med* 1989; 320: 1255-1259.
  217. Taylor G, Venning V, Wojnarowska F. Bullous pemphigoid and associated autoimmune thrombocytopenia: two case reports. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 900-902.
  218. Karpatkin S, Strick N, Karpatkin MB, Siskind GW. Cumulative experience in the detection of antiplatelet antibody in 234 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus and other clinical disorders. *Am J Med* 1972; 52: 776-785.
  219. Macchi L, Rispal P, Clofent-Sanchez G, Pellegrin JL, Nurden P, Leng B, et al. Anti-platelet antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and the primary antiphospholipid antibody syndrome: their relationship with the observed thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1997; 98: 336-341.
  220. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD. The significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1181-1186.
  221. Kurata Y, Hayashi S, Kosugi S, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Kanayama Y, et al. Elevated platelet-associated IgG in SLE patients due to anti-platelet autoantibody: differentia-

- tion between autoantibodies and immune complexes by ether elution. *Br J Haematol* 1993; 85: 723-728.
222. Kalunian KC, Peter JB, Middlekauff HR, Sayre J, Ando DG, Mangotich M, et al. Clinical significance of a single test for anti-cardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1988; 85: 602-608.
223. Khamashta MA, Harris EN, Gharavi AE, Derue G, Gil A, Vazquez JJ, et al. Immune mediated mechanism for thrombosis: antiphospholipid antibody binding to platelet membranes. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 849-854.
224. Nojima J, Suehisa E, Kuratsune H, Machii T, Toku M, Tada H, et al. High prevalence of thrombocytopenia in SLE patients with a high level of anticardiolipin antibodies combined with lupus anticoagulant. *Am J Hematol* 1998; 58: 55-60.
225. Thrombosis and thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome (idiopathic and secondary to SLE): first report from the Italian Registry. *Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies (IR-APA)*. *Haematologica* 1993; 78: 313-318.
226. Cuadrado MJ, Mujic F, Munoz E, Khamashta MA, Hughes GR. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 194-196.
227. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 4120-4124.
228. Harris EN, Gharavi AE, Hegde U, Derue G, Morgan SH, Englert H, et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985; 59: 231-234.
229. Schultz DR. Antiphospholipid antibodies: basic immunology and assays. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 724-739.
230. Rueda E, Mendez A, Gonzalez G. [Hemophagocytic syndrome associated with dengue hemorrhagic fever]. *Biomedica* 2002; 22: 160-166.
231. Schexnayder KI, Reedy EA. Thrombocytopenia in dengue fever. *Curr Hematol Rep* 2005; 4: 145-148.
232. Wichmann O, Gascon J, Schunk M, Puente S, Siikamaki H, Gjorup I, et al. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J Infect Dis* 2007; 195: 1089-1096.
233. von Landenberg P, Lehmann HW, Modrow S. Human parvovirus B19 infection and antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 278-285.
234. Nieminen U, Peltola H, Syrjala MT, Makipernaa A, Kekomaki R. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatr* 1993; 82: 267-270.
235. McClure PD. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: diagnosis and management. *Pediatrics* 1975; 55: 68-74.
236. Carter RL. Platelet levels in infectious mononucleosis. *Blood* 1965; 25: 817-821.
237. Steeper TA, Horwitz CA, Moore SB, Henle W, Henle G, Ellis R, et al. Severe thrombocytopenia in Epstein-Barr virus-induced mononucleosis. *West J Med* 1989; 150: 170-173.
238. Walsh C, Krigel R, Lennette E, Karpatkin S. Thrombocytopenia in homosexual patients. Prognosis, response to therapy, and prevalence of antibody to the retrovirus associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103: 542-545.
239. Campuzano-Maya G. Aspectos hematológicos en el paciente infectado por el VIH. *Fundamentos de Medicina. SIDA Enfoque Integral*. CIB. 1996; 134-148.
240. Matsuoaka T, Tamura H, Fujishita M, Kubonishi I, Taguchi H, Miyoshi I. Thrombocytopenic purpura in a carrier of human T-cell leukemia virus type I. *Am J Hematol* 1988; 27: 142-143.
241. Karpatkin S, Nardi MA, Hymes KB. Immunologic thrombocytopenic purpura after heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1988; 109: 190-193.
242. Nardi M, Karpatkin S. Antiidiotype antibody against platelet anti-GPIIIa contributes to the regulation of thrombocytopenia in HIV-1-ITP patients. *J Exp Med* 2000; 191: 2093-2100.
243. Carey PJ. Drug-induced myelosuppression: diagnosis and management. *Drug Saf* 2003; 26: 691-706.
244. Torres JR, Torres-Viera MA, Schupbach J, Rangel HR, Pujol FH. Non-immune thrombocytopenia responsive to antiretroviral therapy and HIV-2 infection. *J Infect* 2007; 54: e21-24.
245. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1998; 352: 878.
246. Horstmann RD, Dietrich M, Bienzle U, Rasche H. Malaria-induced thrombocytopenia. *Blut* 1981; 42: 157-164.
247. Grau GE, Piguet PF, Gretener D, Vesin C, Lambert PH. Immunopathology of thrombocytopenia in experimental malaria. *Immunology* 1988; 65: 501-506.
248. Lee SH, Looareesuwan S, Chan J, Wilairatana P, Vanijanonta S, Chong SM, et al. Plasma macrophage colony-stimulating factor and P-selectin levels in malaria-associated thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1997; 77: 289-293.
249. Aggarwal A, Rath S, Shashiraj. Plasmodium vivax malaria presenting with severe thrombocytopenia. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 120-121.
250. Antinori S, Galimberti L, Gianelli E, Morelli P, Radice A, Acquaviva V, et al. Thrombocytopenia and Plasmodium vivax malaria. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1210-1211; author reply 1211-1212.
251. Kumar A, Shashirekha. Thrombocytopenia—an indicator of acute vivax malaria. *Indian J Pathol Microbiol* 2006; 49: 505-508.
252. Rodriguez-Morales AJ, Sanchez E, Vargas M, Piccolo C, Colina R, Arria M. Anemia and thrombocytopenia in children with Plasmodium vivax malaria. *J Trop Pediatr* 2006; 52: 49-51.
253. Kaur D, Wasir V, Gulati S, Bagga A. Unusual presentation of Plasmodium vivax malaria with severe thrombocytopenia and acute renal failure. *J Trop Pediatr* 2007 (Epub ahead of print).

254. Moerman F, Colebunders B, D'Alessandro U. Thrombocytopenia in African children can predict the severity of malaria caused by *Plasmodium falciparum* and the prognosis of the disease. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68: 379; author reply 380-371.
255. Hamblin TJ, Oscier DG, Young BJ. Autoimmunity in chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Pathol* 1986; 39: 713-716.
256. Wajima T. Spontaneous regression of chronic lymphocytic leukemia and simultaneous development of autoimmune hemolytic anemia and autoimmune thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2000; 65: 88-89.
257. Wells T, Kovacs MJ. Autoimmune thrombocytopenia due to chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 671-674.
258. Visco C, Giaretta I, Ruggeri M, Madeo D, Tosetto A, Rodeghiero F. Un-mutated IgVH in chronic lymphocytic leukemia is associated with a higher risk of immune thrombocytopenia. *Leukemia* 2007;
259. Gupta V, Hegde UM, Parameswaran R, Newland AC. Multiple myeloma and immune thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol* 2000; 22: 239-242.
260. Bradley SJ, Hudson GV, Linch DC. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Hodgkin's disease: a report of eight cases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5: 355-357.
261. Kondo H, Oyamada T, Mori A, Sumi H, Kurosu K, Kajii E, et al. Direct-antiglobulin-test-negative immune haemolytic anaemia and thrombocytopenia in a patient with Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 2001; 105: 233-236.
262. Bachmeyer C, Audouin J, Bouillot JL, Coutarel P, Mougeot-Martin M, Delmer A. Immune thrombocytopenic purpura as the presenting feature of gastric MALT lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1599-1600.
263. Mueller-Eckhardt C. Post-transfusion purpura. *Br J Haematol* 1986; 64: 419-424.
264. Ballem PJ, Buskard NA, Decary F, Doubroff P. Post-transfusion purpura secondary to passive transfer of anti-P1A1 by blood transfusion. *Br J Haematol* 1987; 66: 113-114.
265. Nijjar TS, Bonacosa IA, Israels LG. Severe acute thrombocytopenia following infusion of plasma containing anti P1A1. *Am J Hematol* 1987; 25: 219-221.
266. Scott EP, Moilan-Bergeland J, Dalmasso AP. Post-transfusion thrombocytopenia associated with passive transfusion of a platelet-specific antibody. *Transfusion* 1988; 28: 73-76.
267. Warkentin TE, Smith JW, Hayward CP, Ali AM, Kelton JG. Thrombocytopenia caused by passive transfusion of anti-glycoprotein Ia/IIa alloantibody (anti-HPA-5b). *Blood* 1992; 79: 2480-2484.
268. Brunner-Bolliger S, Kiefel V, Horber FF, Nydegger UE, Berchtold P. Antibody studies in a patient with acute thrombocytopenia following infusion of plasma containing anti-PI(41). *Am J Hematol* 1997; 56: 119-121.
269. Morishita K, Wakamoto S, Miyazaki T, Sato S, Fujihara M, Kaneko S, et al. Life-threatening adverse reaction followed by thrombocytopenia after passive transfusion of fresh frozen plasma containing anti-CD36 (Nak) isoantibody. *Transfusion* 2005; 45: 803-806.
270. Novotny VM, van Doorn R, Witvliet MD, Claas FH, Brand A. Occurrence of allogeneic HLA and non-HLA antibodies after transfusion of prestorage filtered platelets and red blood cells: a prospective study. *Blood* 1995; 85: 1736-1741.
271. Schiffer CA. Diagnosis and management of refractoriness to platelet transfusion. *Blood Rev* 2001; 15: 175-180.
272. Rebulla P. Refractoriness to platelet transfusion. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 516-520.
273. Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao KJ, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood* 2005; 105: 4106-4114.
274. Nakazawa Y, Saito S, Hasegawa Y, Yanagisawa R, Sakashita K, Kamijo T, et al. A possible role for the production of multiple HLA antibodies in fatal platelet transfusion refractoriness after peripheral blood progenitor cell transplantation from the mother in a patient with relapsed leukemia. *Transfusion* 2007; 47: 326-334.
275. West KA, Anderson DR, McAlister VC, Hewlett TJ, Belitsky P, Smith JW, et al. Alloimmune thrombocytopenia after organ transplantation. *N Engl J Med* 1999; 341: 1504-1507.
276. Panzer S, Kiefel V, Bartram CR, Haas OA, Hinterberger W, Mueller-Eckhardt C, et al. Immune thrombocytopenia more than a year after allogeneic marrow transplantation due to antibodies against donor platelets with anti-PIA1 specificity: evidence for a host-derived immune reaction. *Br J Haematol* 1989; 71: 259-264.
277. Bierling P, Pignon JM, Kuentz M, Mitjavila MT, Fromont P, Barbu V, et al. Thrombocytopenia after bone marrow transplantation caused by a recipient origin Br(a) allo-antibody: presence of mixed chimerism 3 years after the graft without hematologic relapse. *Blood* 1994; 83: 274-279.
278. Talaulikar D, Falk M, Talaulikar G, Pidcock M. Immune thrombocytopenia after renal transplantation for IgA nephropathy. *Acta Haematol* 2007; 117: 65-67.
279. Yamazaki R, Kuwana M, Mori T, Okazaki Y, Kawakami Y, Ikeda Y, et al. Prolonged thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: associations with impaired platelet production and increased platelet turnover. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 377-384.
280. Thomas-Kaskel AK, Mattern D, Kohler G, Finke J, Behringer D. Reticulated platelet counts correlate with treatment response in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and help identify the complex causes of thrombocytopenia in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cytometry B Clin Cytom* 2007;
281. First LR, Smith BR, Lipton J, Nathan DG, Parkman R, Rappeport JM. Isolated thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation: existence of transient and chronic thrombocytopenic syndromes. *Blood* 1985; 65: 368-374.
282. Minchinton RM, Waters AH, Malpas JS, Starke I, Kendra JR, Barrett AJ. Platelet- and granulocyte-specific antibodies after allogeneic and autologous bone marrow grafts. *Vox Sang* 1984; 46: 125-135.
283. Chan EY, Lawton JW, Lie AK, Lau CS. Autoantibody formation after allogeneic bone marrow transplantation:

- correlation with the reconstitution of CD5+ B cells and occurrence of graft-versus-host disease. *Pathology* 1997; 29: 184-188.
284. Anasetti C, Rybka W, Sullivan KM, Banaji M, Slichter SJ. Graft-v-host disease is associated with autoimmune-like thrombocytopenia. *Blood* 1989; 73: 1054-1058.
285. Madaio MP, Spiegel JE, Levey AS. Life-threatening thrombocytopenia complicating antithymocyte globulin therapy for acute kidney transplant rejection. Evidence of in situ immune complex formation on the platelet surface. *Transplantation* 1988; 45: 647-649.
286. Hong JC, Kahan BD. Sirolimus-induced thrombocytopenia and leukopenia in renal transplant recipients: risk factors, incidence, progression, and management. *Transplantation* 2000; 69: 2085-2090.
287. Hackett T, Kelton JG, Powers P. Drug-induced platelet destruction. *Semin Thromb Hemost* 1982; 8: 116-137.
288. Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB, Sandler A, Harmon D, Stolley PD, et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993; 82: 2714-2718.
289. George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, Hamilton SA, Osborne S, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998; 129: 886-890.
290. Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 183-189.
291. Aster RH. Drug-induced immune thrombocytopenia: an overview of pathogenesis. *Semin Hematol* 1999; 36: 2-6.
292. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, Kieffel V. Drug-induced and drug-dependent immune thrombocytopenias. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5: 166-200; discussion 311-162.
293. Warkentin TE. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia-from purpura to thrombosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 891-893.
294. Neely SM, Gardner DV, Reynolds N, Green D, Ts'ao CH. Mechanism and characteristics of platelet activation by haematin. *Br J Haematol* 1984; 58: 305-316.
295. Gangarosa EJ, Johnson TR, Ramos HS. Ristocetin-induced thrombocytopenia: site and mechanism of action. *Arch Intern Med* 1960; 105: 83-89.
296. Green D, Tuite GF, Jr. Declining platelet counts and platelet aggregation during porcine VIII:C infusions. *Am J Med* 1989; 86: 222-224.
297. Blendis LM, Smith PM, Lawrie BW, Stephens MR, Evans WD. Portal hypertension in vinyl chloride monomer workers. A hemodynamic study. *Gastroenterology* 1978; 75: 206-211.
298. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, Vardiman JW, Davis EM, Blough RR, et al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. *J Clin Oncol* 1986; 4: 325-345.
299. Scott JM, Weir DG. Drug-induced megaloblastic change. *Clin Haematol* 1980; 9: 587-606.
300. Van den Bent PM, Meyboom RH, Egberts AC. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf* 2004; 27: 1243-1252.
301. Fabris F, Luzzatto G, Stefani PM, Girolami B, Cella G, Girolami A. Heparin-induced thrombocytopenia. *Haematologica* 2000; 85: 72-81.
302. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355: 809-817.
303. Daneschvar HL, Daw H. Heparin-induced thrombocytopenia (an overview). *Int J Clin Pract* 2007; 61: 130-137.
304. Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703-1708.
305. Warkentin TE, Kelton JG. Heparin and platelets. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4: 243-264.
306. Heeger PS, Backstrom JT. Heparin flushes and thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1986; 105: 143.
307. Hong AP, Cook DJ, Sigouin CS, Warkentin TE. Central venous catheters and upper-extremity deep-vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2003; 101: 3049-3051.
308. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335.
309. King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 535-540.
310. Bell WR, Royall RM. Heparin-associated thrombocytopenia: a comparison of three heparin preparations. *N Engl J Med* 1980; 303: 902-907.
311. Shorten GD, Comunale ME. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 521-530.
312. Kelton JG. The clinical management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1999; 36: 17-21.
313. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, Kelton JG. Heparin-induced skin lesions and other unusual sequelae of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome: a nested cohort study. *Chest* 2005; 127: 1857-1861.
314. Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1449-1459.
315. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101: 502-507.
316. Cancio LC, Cohen DJ. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 76-91.
317. Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE, Hayward CP, Denomme GA, Horsewood P. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994; 83: 3232-3239.
318. Amiral J. Antigens involved in heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1999; 36: 7-11.
319. Sheridan D, Carter C, Kelton JG. A diagnostic test for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1986; 67: 27-30.

320. Koornstra JJ, Loualidi A, de Vries CJ. Ticlopidine-induced thrombocytopenia. *Neth J Med* 1999; 54: 73-75.
321. Briguori C, Manganello F, Picardi M, Villari B, Ricciardelli B. Thrombocytopenia and purpura-like lesions associated with clopidogrel.  *Ital Heart J* 2001; 2: 935-937.
322. Nishigaki F, Tsujimoto S, Inami M, Matsumoto S, Naoe Y, Kawamura I, et al. Effects of a novel pyridylsulphonyl thiazole derivative, FR115092, on autoimmune and mitomycin C-induced thrombocytopenia in mice. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 857-865.
323. Her MY, Kim TH, Chang HK, Lee WS, Yoo DH. Successful treatment of acquired amegakaryocytic thrombocytopenia with cyclosporine in adult onset Still's disease. *Rheumatol Int* 2007; 27: 295-298.
324. Reid DW, Street A, Mansfield D, Chin W, Cole-Sinclair M, Williams TJ, et al. Microangiopathic haemolytic anaemia and thrombocytopenia following lung volume reduction surgery in a single lung transplant recipient on maintenance tacrolimus (FK506) therapy. *Respirology* 2003; 8: 243-245.
325. Groneberg DA, Barkhuizen A, Jeha T. Simvastatin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2001; 67: 277.
326. Harrison EE, Hickman JW. Hemolytic anemia and thrombocytopenia associated with penicillamine ingestion. *South Med J* 1975; 68: 113-115.
327. Parker JC, Barrett DA, 2nd. Microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia related to penicillin drugs. *Arch Intern Med* 1971; 127: 474-477.
328. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354: 1927-1935.
329. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lammle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1432-1436.
330. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1966; 139-159.
331. George JN, Vesely SK, Terrell DR. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome (TTP-HUS) Registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. 2004; 41: 60-67.
332. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apher* 2001; 16: 202-209.
333. Vesely SK, George JN, Lammle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003; 102: 60-68.
334. Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2004; 75: 18-21.
335. Sadler JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 415-420.
336. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8: 1-31.
337. Toh CH, Dennis M. Current clinical practice. DIC 2002: a review of disseminated intravascular coagulation. *Hematology* 2003; 8: 65-71.
338. Frevel T, Rabe H, Uckert F, Harms E. Giant cavernous haemangioma with Kasabach-Merritt syndrome: a case report and review. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 243-246.
339. Mukhtar IA, Letts M. Hemangioma of the radius associated with Kasabach-Merritt syndrome: case report and literature review. *J Pediatr Orthop* 2004; 24: 87-91.
340. Straub PW, Kessler S, Schreiber A, Frick PG. Chronic intravascular coagulation in Kasabach-Merritt syndrome. Preferential accumulation of fibrinogen 131 I in a giant hemangioma. *Arch Intern Med* 1972; 129: 475-478.
341. Aboulafia DM, Aboulafia ED. Aortic aneurysm-induced disseminated intravascular coagulation. *Ann Vasc Surg* 1996; 10: 396-405.
342. Lowe EJ, Werner EJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in children and adolescents. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 717-730.
343. Franchini M, Zaffanello M, Veneri D. Advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Thromb Res* 2006; 118: 177-184.
344. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006; 70: 423-431.
345. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, Barrett TJ, Bibb WF, Green JH, et al. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis* 2001; 183: 1063-1070.
346. Higgins JR, de Swiet M. Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 131-135.
347. Gibson B, Hunter D, Neame PB, Kelton JG. Thrombocytopenia in preeclampsia and eclampsia. *Semin Thromb Hemost* 1982; 8: 234-247.
348. Burrows RF, Hunter DJ, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 334-338.
349. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-167.
350. Minakami H, Kohmura Y, Izumi A, Watanabe T, Matsubara S, Sato I. Relation between gestational thrombocytopenia and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP syndrome). *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 41-45.
351. Vigil-de Gracia P. Pregnancy complicated by pre-eclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72: 17-23.
352. Usta IM, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy. *J Med Liban* 1995; 43: 186-193.

353. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 389-395.
354. Mjahed K, Charra B, Hamoudi D, Noun M, Barrou L. Acute fatty liver of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 349-353.
355. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 134-140.
356. Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7397-7404.
357. Goldenfarb PB, Zucker S, Corrigan JJ, Jr., Cathey MH. The coagulation mechanism in acute bacterial infection. *Br J Haematol* 1970; 18: 643-652.
358. Svabom M. A prospective study on septicemia. II. Clinical manifestations and complications, results of antimicrobial treatment and report of a follow-up study. *Scand J Infect Dis* 1980; 12: 189-206.
359. Neame PB, Kelton JG, Walker IR, Stewart IO, Nossel HL, Hirsh J. Thrombocytopenia in septicemia: the role of disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1980; 56: 88-92.
360. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 344-355.
361. Corrigan JJ, Jr., Jordan CM. Heparin therapy in septicemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1970; 283: 778-782.
362. Oppenheimer L, Hryniuk WM, Bishop AJ. Thrombocytopenia in severe bacterial infections. *J Surg Res* 1976; 20: 211-214.
363. Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, Loscalzo J, Ellis PA, MacGregor H, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82: 107-117.
364. Hope AF, Heyns AD, Lotter MG, van Reenen OR, de Kock F, Badenhorst PN, et al. Kinetics and sites of sequestration of indium 111-labeled human platelets during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 880-886.
365. Bevan DH. Cardiac bypass haemostasis: putting blood through the mill. *Br J Haematol* 1999; 104: 208-219.
366. Gelb AB, Roth RI, Levin J, London MJ, Noall RA, Hauck WW, et al. Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass: lack of correlation with clinical bleeding. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 87-99.
367. Teoh KH, Young E, Bradley CA, Hirsh J. Heparin binding proteins. Contribution to heparin rebound after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993; 88: II420-425.
368. Harker LA. Platelet and fibrinogen kinetic evaluation of thrombogenesis. *Scand J Haematol Suppl* 1979; 34: 31-51.
369. Makoni SN. Acute profound thrombocytopenia following angioplasty: the dilemma in the management and a review of the literature. *Heart* 2001; 86: E18.
370. Nikolsky E, Sadeghi HM, Effron MB, Mehran R, Lansky AJ, Na Y, et al. Impact of in-hospital acquired thrombocytopenia in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96: 474-481.
371. Gupta BK, Savage MP, Brest AN. Acute myocardial infarction during coronary angioplasty associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 35: 42-46.
372. Harrington RA, Sane DC, Califf RM, Sigmon KN, Abbottsmith CW, Candela RJ, et al. Clinical importance of thrombocytopenia occurring in the hospital phase after administration of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 891-898.
373. Joseph T, Marco J, Gregorini L. Acute profound thrombocytopenia after abciximab therapy during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 1998; 21: 851-852.
374. Gafter U, Bessler H, Malachi T, Zevin D, Djaldetti M, Levi J. Platelet count and thrombopoietic activity in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1987; 45: 207-210.
375. Hakim RM, Schafer AI. Hemodialysis-associated platelet activation and thrombocytopenia. *Am J Med* 1985; 78: 575-580.
376. Vicks SL, Gross ML, Schmitt GW. Massive hemorrhage due to hemodialysis-associated thrombocytopenia. *Am J Nephrol* 1983; 3: 30-33.
377. Caffrey EA, Sladen GE, Isaacs PE, Clark KG. Thrombocytopenia caused by cow's milk. *Lancet* 1981; 2: 316.
378. Iakovou Y, Manginas A, Melissari E, Cokkinos DV. Acute profound thrombocytopenia associated with anaphylactic reaction after abciximab therapy during percutaneous coronary angioplasty. *Cardiology* 2001; 95: 215-216.
379. Bush SP, Wu VH, Corbett SW. Rattlesnake venom-induced thrombocytopenia response to Antivenin (Crotalidae) Polyvalent: a case series. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 181-185.
380. Rucavado A, Soto M, Kamiguti AS, Theakston RD, Fox JW, Escalante T, et al. Characterization of asperceritin, a platelet aggregating component from the venom of the snake Bothrops asper which induces thrombocytopenia and potentiates metalloproteinase-induced hemorrhage. *Thromb Haemost* 2001; 85: 710-715.
381. Offerman SR, Barry JD, Schneir A, Clark RF. Biphasic rattlesnake venom-induced thrombocytopenia. *J Emerg Med* 2003; 24: 289-293.
382. Odeleye AA, Presley AE, Passwater ME, Paul DM. Report of two cases: Rattlesnake venom-induced thrombocytopenia. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34: 467-470.
383. Muguruma T, Koyama T, Kanadani T, Furuo M, Shiraga H, Ichiba Y. Acute thrombocytopenia associated with post-streptococcal acute glomerulonephritis. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 401-402.
384. Tasic V, Polenakovic M. Thrombocytopenia during the course of acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 148-151.
385. Schatken RV. Hypersplenism: a review and case report. *Ann Surg* 1952; 135: 536-542.
386. Campuzano-Maya G. Hiperesplenismo. Cirugía. Principios Básicos. Editorial Universidad de Antioquia. 1996; 343-369.
387. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 Suppl D: 60D-66D.

388. Shenaq SA, Yawn DH, Saleem A, Joswiak R, Crawford ES. Effect of profound hypothermia on leukocytes and platelets. Ann Clin Lab Sci 1986; 16: 130-133.
389. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. Crit Care Med 2003; 31: 2041-2051.
390. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. Intensive Care Med 2004; 30: 556-575.
391. Georgiadis D, Schwab S. Hypothermia in Acute Stroke. Curr Treat Options Neurol 2005; 7: 119-127.
392. Cohen IJ, Amir J, Gedaliah A, Rachmal A, Gorodischer R, Zaizov R. Thrombocytopenia of neonatal cold injury. J Pediatr 1984; 104: 620-622.
393. Easterbrook PJ, Davis HP. Thrombocytopenia in hypothermia: a common but poorly recognised complication. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 291: 23.
394. Vella MA, Jenner C, Betteridge DJ, Jowett NI. Hypothermia-induced thrombocytopenia. J R Soc Med 1988; 81: 228-229.
395. Chan KM, Beard K. A patient with recurrent hypothermia associated with thrombocytopenia. Postgrad Med J 1993; 69: 227-229.
396. Balcombe NR. The chilling tale of a patient with thrombocytopenia. Postgrad Med J 1999; 75: 621-623.
397. Holm IA, McLaughlin JF, Feldman K, Stone EF. Recurrent hypothermia and thrombocytopenia after severe neonatal brain infection. Clin Pediatr (Phila) 1988; 27: 326-329.
398. Elfenbein DS, Barness EG, Pomerance HH, Barness LA. Newborn infant with lethargy, poor feeding, dehydration, hypothermia, hyperammonemia, neutropenia, and thrombocytopenia. Am J Med Genet 2000; 94: 332-337.
399. White KD, Scoones DJ, Newman PK. Hypothermia in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 369-375.
400. Hessel EA, 2nd, Schmer G, Dillard DH. Platelet kinetics during deep hypothermia. J Surg Res 1980; 28: 23-34.
401. Bernard SA, Mac CJB, Buist M. Experience with prolonged induced hypothermia in severe head injury. Crit Care (Lond) 1999; 3: 167-172.
402. Qin WS, Wang WM, Du HY, Liu WG, Shen H, Shen LF, et al. Thrombocytopenia after therapeutic hypothermia in severe traumatic brain injury. Chin J Traumatol 2006; 9: 238-241.
403. Bareford D, Chandler ST, Hawker RJ, Jackson N, Smith M, Boughton BJ. Splenic platelet-sequestration following routine blood transfusion is reduced by filtered/washed blood products. Br J Haematol 1987; 67: 177-180.
404. Lim S, Boughton BJ, Bareford D. Thrombocytopenia following routine blood transfusion: micro-aggregate blood filters prevent worsening thrombocytopenia in patients with low platelet counts. Vox Sang 1989; 56: 40-41.
405. Hart S, Bareford D, Smith N, MacWhannell A, Lanchbury E, Boughton B. Post-transfusion thrombocytopenia: its duration in splenic and asplenic individuals. Vox Sang 1990; 59: 123-124.
406. Copplestone JA. Asymptomatic thrombocytopenia developing during pregnancy (gestational thrombocytopenia)--a clinical study. Q J Med 1992; 84: 593-601.
407. Shehata N, Burrows R, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia. Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 327-334.
408. Win N, Rowley M, Pollard C, Beard J, Hambley H, Boeker M. Severe gestational (incidental) thrombocytopenia: to treat or not to treat. Hematology 2005; 10: 69-72.
409. Tygart SG, McRoyan DK, Spinnato JA, McRoyan CJ, Kitay DZ. Longitudinal study of platelet indices during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 883-887.



TULIPANES, CANADÁ. 2006  
Ana Isabel Toro Montoya