



Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação é
propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de Pediatria
no contexto do 17º Congresso Nacional de Pediatria,
para seu uso pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2016 pelo autor



**17º CONGRESSO
NACIONAL DE
PEDIATRIA**

2 - 4 NOVEMBRO 2016

CENTRO DE CONGRESSOS

ALFÂNDEGA DO PORTO

ALFÂNDEGA DO PORTO

CENTRO DE CONGRESSOS

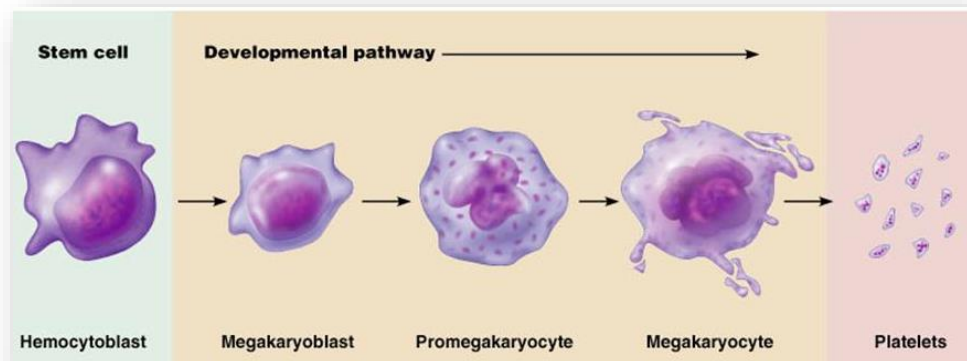


TROMBOCITOPENIAS CONGÉNITAS

TERESA SEARA SEVIVAS

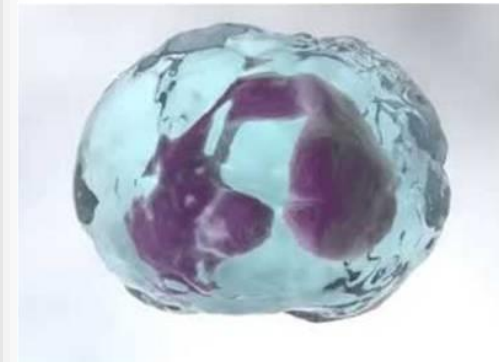
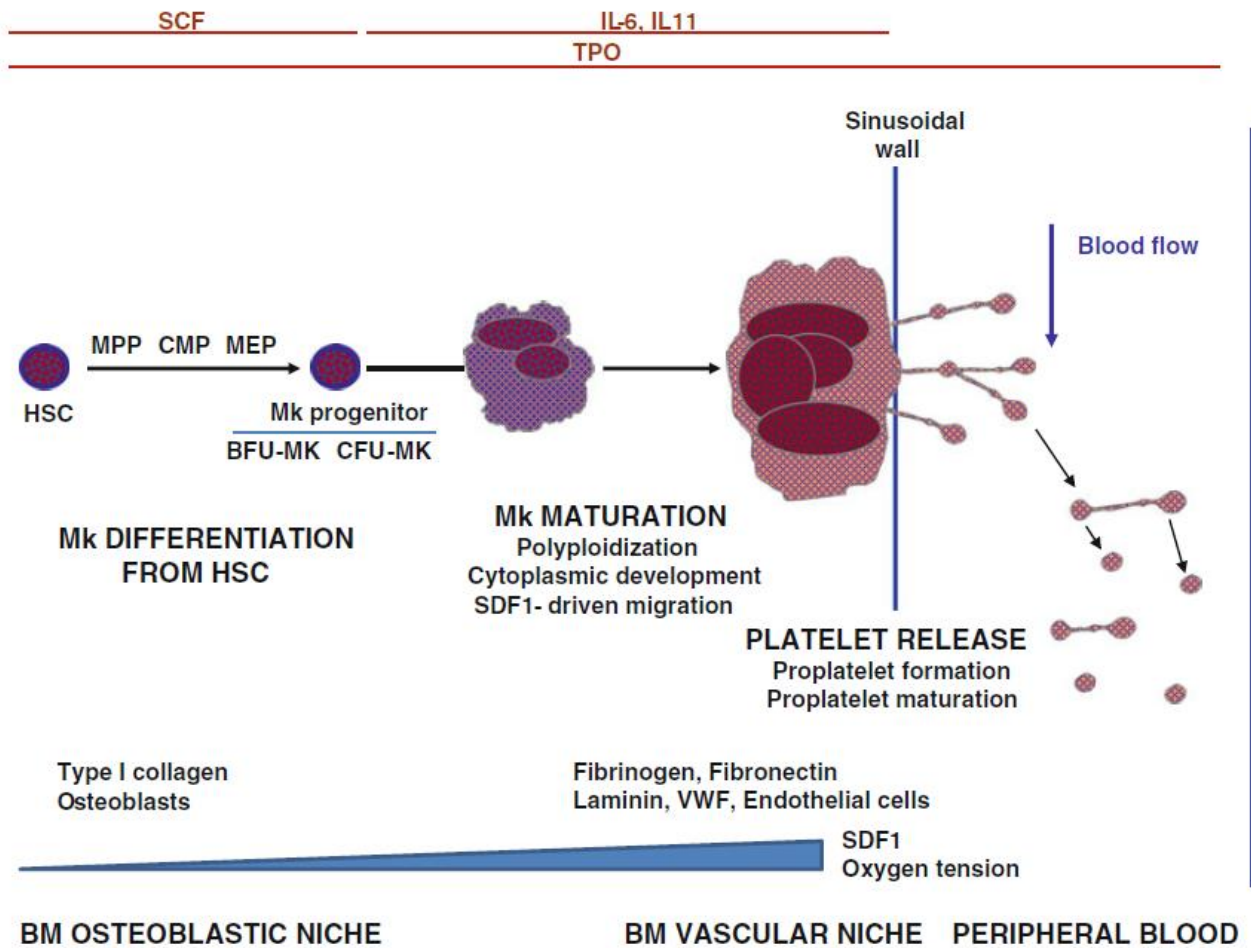
Assistente Hospitalar de Imunohemoterapia
Serviço de Sangue e Medicina Transfusional
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

PLAQUETAS



- Formadas na medula óssea por fragmentação de megacariócitos
- Discóides e anucleadas
- Pequenas (1-3 μm ; 7fl)
- Abundantes: 150-450 $\times 10^9/\text{L}$
- Vida média – 10 dias

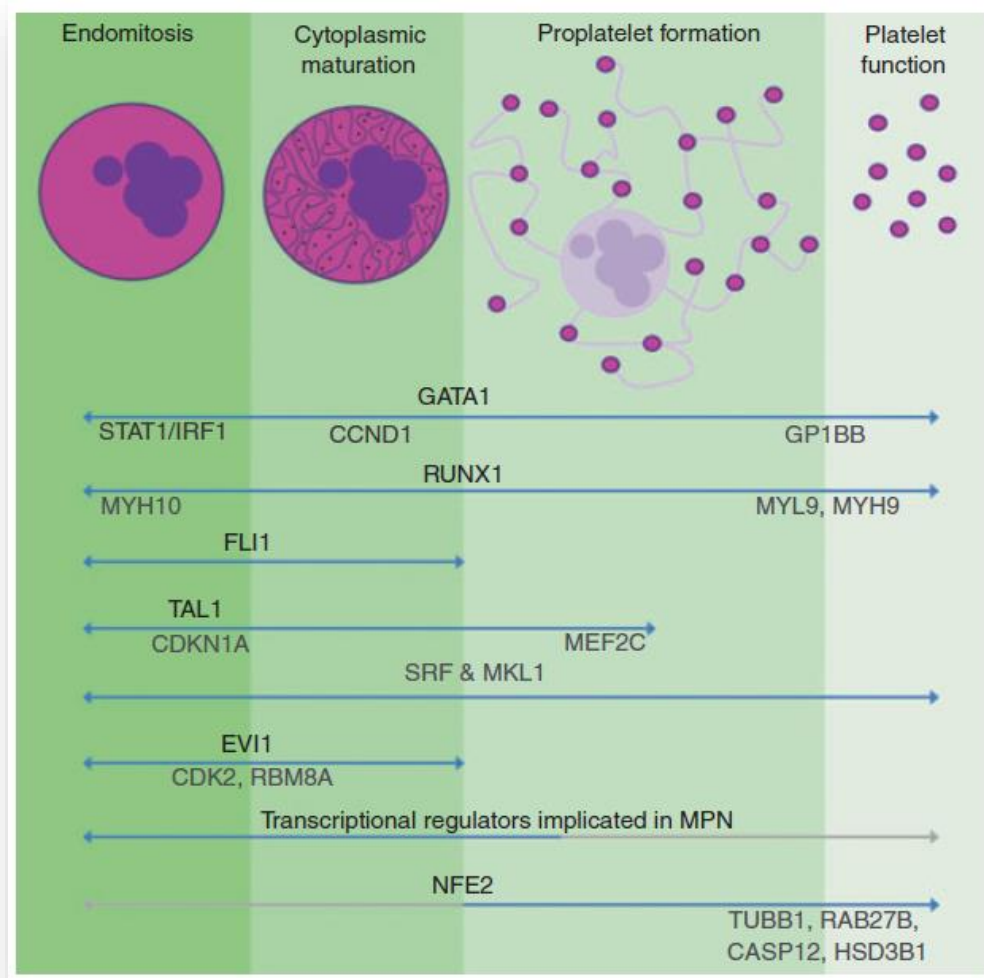
PLAQUETAS



Platelet Formation, Joel B. Floyd Junior, YouTube 2013

Pathogenesis and management of inherited thrombocytopenias: rationale for the use of thrombopoietin-receptor agonists; Alessandro Pecci; Int J Hematol (2013) 98:34–47

PLAQUETAS

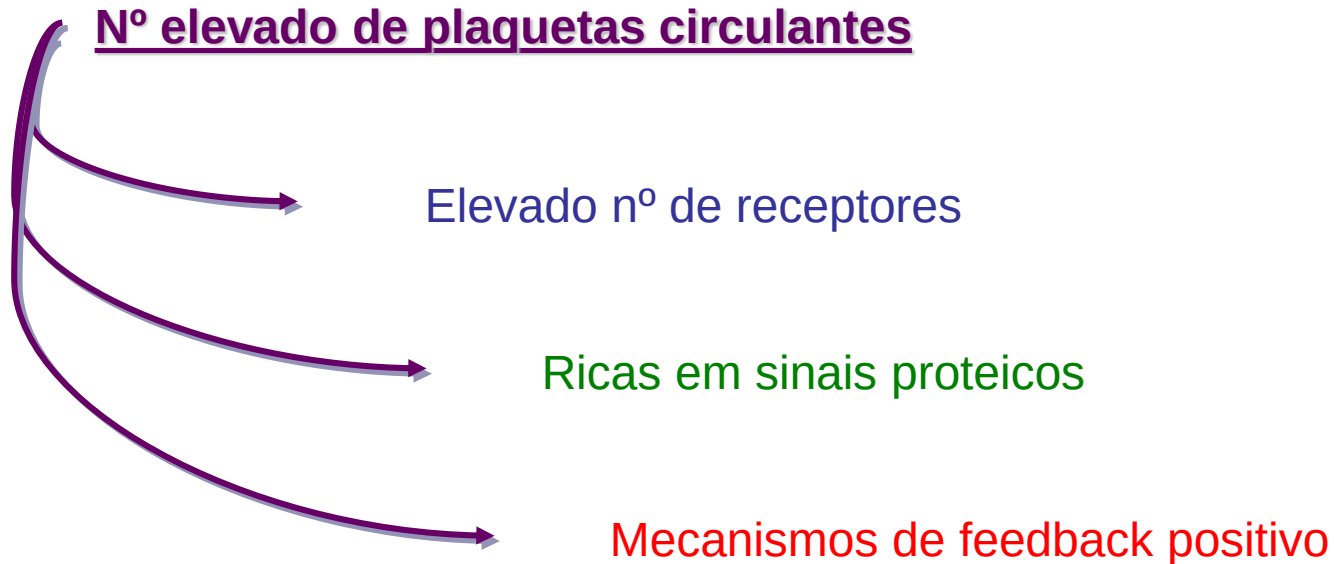


Transcription factors in late megakaryopoiesis and related platelet disorders; M. R. TIJSEN; Journal of Thrombosis and Haemostasis, 11: 593–604

PLAQUETAS E HEMOSTASE

✓ RESPOSTA A LESÕES VASCULARES

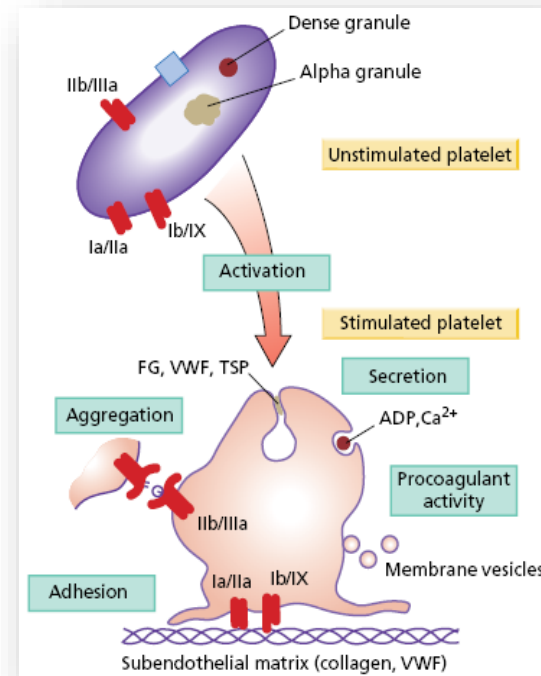
- Circulam inactivas, contudo, após uma lesão vascular são activadas de um modo "explosivo" o que é facilitado por:



PLAQUETAS E HEMOSTASE

**HEMOSTASE
PRIMÁRIA**

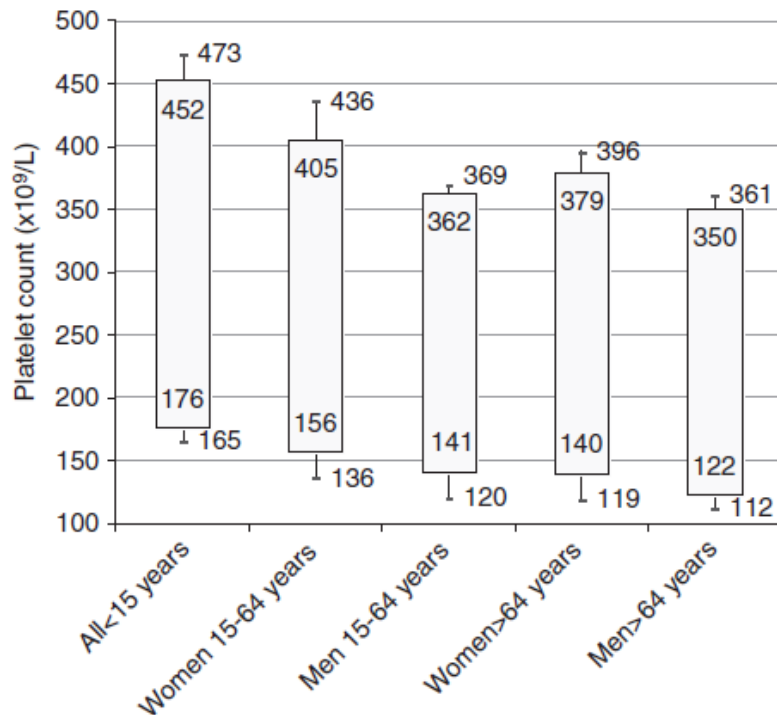
**HEMOSTASE
SECUNDÁRIA**



ASH book of Hematology, cap 14 - hemostasis and thrombosis, fig 14-1, p 299, Mark Crowther, Thomas Abshire and James N. George

TROMBOCITOPENIA

✓ CONTAGEM PLAQUETAR < $150 \times 10^9/L$?



- N° de plaquetas é mantido por um equilíbrio entre megacariopoiese/ trombopoiese, senescência das plaquetas e consumo e destruição das plaquetas
- Contagem plaquetar normal $150-450 \times 10^9/L$
- Trombocitopenia é definida como $\text{Plaq} < 150 \times 10^9/L$ e pode levar a sintomas hemorrágicos

TROMBOCITOPENIA

✓ CONTAGEM PLAQUETAR $< 150 \times 10^9/L$

✓ CONSULTA DE HEMOSTASE-IMUNOHEMOTERAPIA

- HOSPITAL PEDIÁTRICO (HP)

- HOSPITAL GERAL (HG)

- CHUC (2015)

- Trombocitopenia – motivo frequente de consulta

	Nº doentes	Idade (média)	Sexo	Contagem Plaq $\times 10^9$ (média)	VPM fL (média)	PDW % (média)	% Plaq retic.
HP	43	12 (1-63 anos)	F – 21 M – 22	79 (9-149)	11 (7.3-16.9)	14.1 (10.1-19.8)	5.96 (0.7-16.2)
HG	354	57 (18-94 anos)	F – 157 M – 197	95 (1-149)	10.4 (5.9-19.5)	15.8 (10.1-21.7)	3.08 (0.2-17)

TROMBOCITOPENIAS CONGÊNITAS



- Doenças raras
 - Verdadeira prevalência subestimada
 - Incidência de Trombocitopenia congénita= 2.7/ 10.000 nados vivos
(Balduini @ESHG2014)
 - Diagnóstico difícil
 - Sem história familiar
 - Mutações de novo
 - Tendência hemorrágica variável
 - Nem todas presentes na infância
- 

TROMBOCITOPENIAS CONGÉNITAS

DIAGNÓSTICO



DIAGNÓSTICO

■ HISTÓRIA CLÍNICA EXAUSTIVA

■ MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

■ QUESTIONÁRIOS STANDARDIZADOS

■ *score* hemorrágico

■ ANTECEDENTES E HISTÓRIA FAMILIAR

■ EXAME OBJECTIVO

■ ANÁLISE DOS DADOS LABORATORIAIS

Tabla 1. Diagnóstico de los trastornos de la hemostasia primaria

Historia clínica	• Historia familiar • Evaluación de sintomatología hemorrágica
Pruebas básicas de laboratorio	• T. protrombina, T. cefalina y analítica general si procede • Recuento y morfología plaquetaria
Tiempo de sangrado <i>in vivo/in vitro</i> (PFA-100)	
Estudios de agregometría	
Estudios complementarios	• Citometría de flujo • Análisis proteico • Estudios de señalización, metabolismo, liberación • Microscopía electrónica
Diagnóstico molecular	• Estudios genéticos

Evaluación clínica y diagnóstica de los trastornos de la hemostasia primaria

G. Escolar¹, N. Pujol-Moix², M. Pino¹, M. Díaz-Ricart¹

¹ Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, CDB, Hospital Clínic, Barcelona. ² Hospital de Sant Pau, Barcelona

✓ HISTÓRIA CLÍNICA EXAUSTIVA

1. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- hemorragias cutâneo-mucosas
 - epistáxis, gengivorragia, equimoses, menorragias, rectorragia, sangramento excisão dentes ...
- aparecimento inesperado
- contexto traumático ou cirúrgico
- potenciada por fármacos
- desproporcional ao nº de plaquetas

Tabla 1. Diagnóstico de los trastornos de la hemostasia primaria

Historia clínica	• Historia familiar • Evaluación de sintomatología hemorrágica
Pruebas básicas de laboratorio	• I. protrombina, I. cefalina y analítica general si procede • Recuento y morfología plaquetaria
Tiempo de sangrado <i>in vivo/in vitro</i> (PFA-100)	
Estudios de agregometría	
Estudios complementarios	• Citometría de flujo • Análisis proteico • Estudios de señalización, metabolismo, liberación • Microscopía electrónica
Diagnóstico molecular	• Estudios genéticos

Evaluación clínica y diagnóstica de los trastornos de la hemostasia primaria

G. Escolar¹, N. Pujol-Moix², M. Pino¹, M. Diaz-Ricart¹

¹ Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. CDB. Hospital Clínic. Barcelona. ² Hospital de Sant Pau. Barcelona

✓ LOCALIZAÇÃO?

✓ INTENSIDADE?

✓ IDADE DE INÍCIO?

✓ EVENTOS PREDISPONETES?

DIAGNÓSTICO

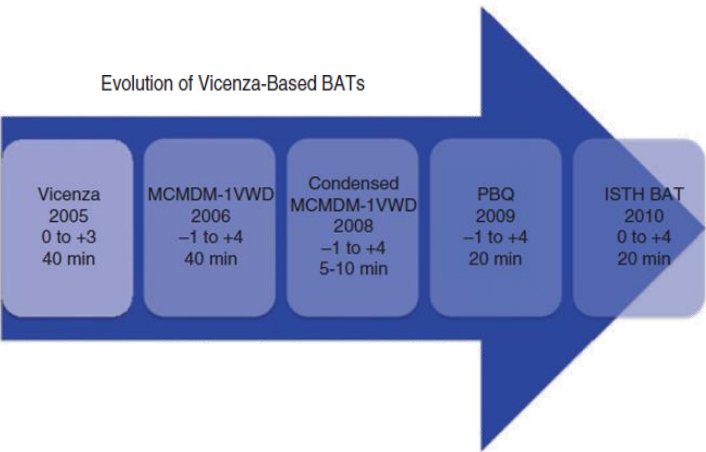
✓ HISTÓRIA CLÍNICA EXAUSTIVA

2. SCORE HEMORRÁGICO *Bleeding Assessment Tool*

Tabla 1. Diagnóstico de los trastornos de la hemostasia primaria	
Historia clínica	• Historia familiar • Evaluación de sintomatología hemorrágica
Pruebas básicas de laboratorio	• I. protrombina, I. cefalina y analítica general si procede • Recuento y morfología plaquetaria
Tiempo de sangrado <i>in vivo/in vitro</i> (PFA-100)	
Estudios de agregometría	
Estudios complementarios	• Citometría de flujo • Análisis proteico • Estudios de señalización, metabolismo, liberación • Microscopía electrónica
Diagnóstico molecular	• Estudios genéticos

Evaluación clínica y diagnóstica de los trastornos de la hemostasia primaria

G. Escolar¹, N. Pujol-Moix², M. Pino¹, M. Diaz-Ricart¹
¹ Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. CDB. Hospital Clínic. Barcelona. ² Hospital de Sant Pau. Barcelona



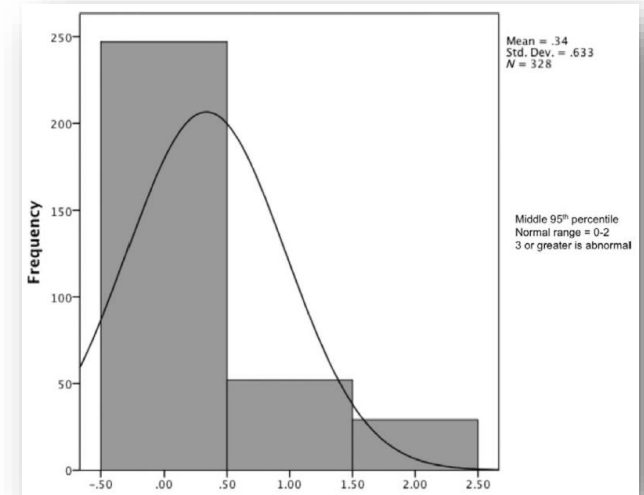
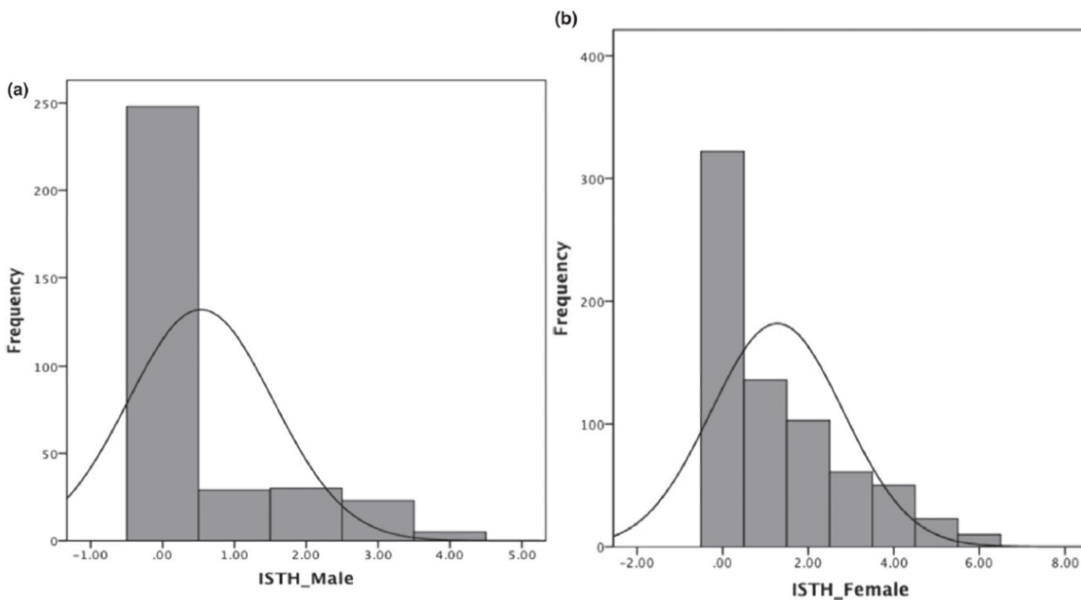
The evolution and value of bleeding assessment tools; NATALIA RYDZ; Journal of Thrombosis and Haemostasis, 10: 2223–2229

Síntomas	Puntuación			
	0	1	2	3
Epistaxis	No o insignificante	Presente	Vendaje, cauterización	Transfusión de sangre o terapia sustitutiva
Cutáneos	No o insignificante	Petequias o contusiones	Hematomas	Consulta
Sangrado tras heridas leves	No o insignificante	Presente (1-5 episodios al año)	Consulta*	Hemostasia quirúrgica
Cavidad oral	No o insignificante	Presente	Consulta	Hemostasia quirúrgica/ Transfusión de sangre
Hemorragia GI	No o insignificante	Presente	Consulta	Cirugía/Transfusión de sangre
Extracción dentaria	No o insignificante	Presente	Sutura o compresión	Transfusión de sangre
Cirugía	No o insignificante	Presente	Cirugía o reintervención	Transfusión de sangre
Menorragia	No o insignificante	Presente	Consulta, medicación, tratamiento con hierro	Transfusión de sangre, histerectomía, dilatación y curetaje
Hemorragia posparto	No o insignificante	Presente, tratamiento con hierro	Transfusión de sangre, dilatación, curetaje, sutura	Histerectomía
Hematomas musculares	No o insignificante	Presente	Consulta	Transfusión de sangre, cirugía
Hemartrosis	No o insignificante	Presente	Consulta	Transfusión de sangre, cirugía
	0	1	2	3

DIAGNÓSTICO

✓ HISTÓRIA CLÍNICA EXAUSTIVA

2. SCORE HEMORRÁGICO *Bleeding Assessment Tool*



Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project M. Elbatarny; Haemophilia. 2014 ; 20(6): 831–835

	Normal	Abnormal
Adult male	0-3	4 or greater
Adult female	0-5	6 or greater
Children	0-2	3 or greater

✓ HISTÓRIA CLÍNICA EXAUSTIVA

3. ANTECEDENTES E HISTÓRIA FAMILIAR

- Primeiro hemograma?
- Comorbilidades? Outras patologias?
- Defeitos sindrómicos?
- Medicação?

FAMÍLIA

- Trombocitopenia?
- Consanguinidade?
- Sintomas hemorrágicos?
- Patologia hereditária?
- Síndromes genéticas?

Tabla 1. Diagnóstico de los trastornos de la hemostasia primaria

Historia clínica	• Historia familiar • Evaluación de sintomatología hemorrágica
Pruebas básicas de laboratorio	• I. protrombina, I. cefalina y analítica general si procede • Recuento y morfología plaquetaria
Tiempo de sangrado <i>in vivo/in vitro</i> (PFA-100)	
Estudios de agregometría	
Estudios complementarios	• Citometría de flujo • Análisis proteico • Estudios de señalización, metabolismo, liberación • Microscopía electrónica
Diagnóstico molecular	• Estudios genéticos

Evaluación clínica y diagnóstica de los trastornos de la hemostasia primaria

G. Escolar¹, N. Pujol-Moix², M. Pino¹, M. Diaz-Ricart¹

¹ Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, CDB, Hospital Clínic, Barcelona. ² Hospital de Sant Pau, Barcelona

✓ HISTÓRIA

- Equimose
- Petéquias
- Organom
- **DEFEITOS**

Malformaciones Neurológicas:

Cataratas: *MYH9*-RD

Hepático-biliar:
MYH9-RD
ARC (Colestasis)

Genitourinarias:
JBS

Malformaciones
Músculo-tendinosas:
STSL-Xantomas

TCPT / SJB / Di George

Malformaciones Cardiacas:

Malformaciones pulmonares:
SHP-fibrosis

Malformaciones Renales:

Malformaciones
Músculo-esqueléticas:

Albinismo:
SHP / SCH / SG

Historia clínica

ión de sintomatología hemorrágica

mbina, I. cefalina y analítica general
de
to y morfología plaquetaria
(PFA-100)

- vía de flujo proteico
- de señalización, metabolismo, etc.
- biología electrónica
- genéticos

Los trastornos de la hemostasia primaria

Barcelona.² Hospital de Sant Pau, Barcelona

DIAGNÓSTICO

✓ ANÁLISE DOS DADOS LABORATORIAIS

✓ PRIMEIRA ABORDAGEM
LABORATORIAL MEDIANTE
A SUSPEITA DE UMA
TROMBOCITOPENIA
CONGÊNITA

Tabla

Histori

Prueba

de labor

Tiempo c

Estudios

Estudios

Diagnóstico molecular

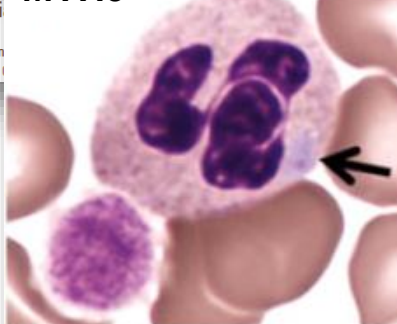
• Estudios genéticos

ación clínica y di

ar¹, N. Pujol-Moix², M. Pin

de Hemoterapia y Hemostasia. I

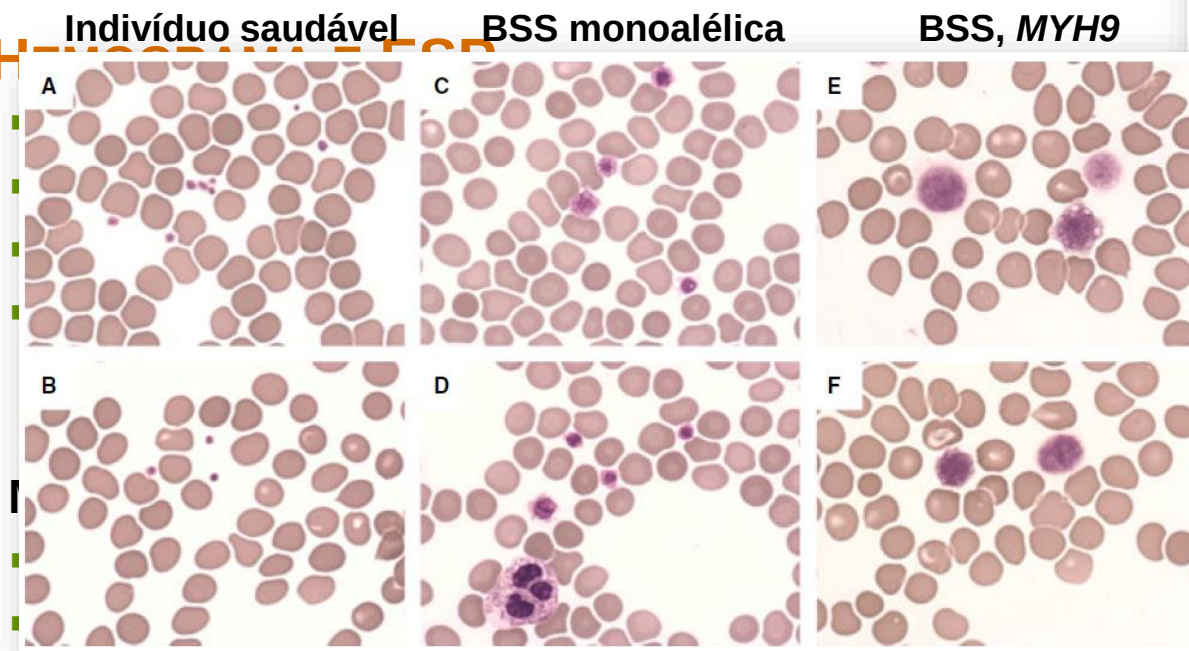
MYH9



MYH9



Cinzer



- Inclusões leucocitárias ⇔ alterações relacionadas com MYH9
- Alterações dos eritrócitos ⇔ mutações GATA-1

✓ ANÁLISE DOS DADOS LABORATORIAIS

2. ESTUDOS ESPECIAIS

■ TESTES DE SCREENING

- Tempo de sangria
- PFA-100®
- Impact®
- Verify-Now®
- TEG-Rotem ®

■ TESTES DIFERENCIADOS

- Agregação plaquetar
- Citometria de fluxo
- Microscopia electrónica
- Testes bioquímicos
- Estudos de perfusão
- Biologia molecular

Tabla 1. Diagnóstico de los trastornos de la hemostasia primaria

Historia clínica	• Historia familiar • Evaluación de sintomatología hemorrágica
Pruebas básicas de laboratorio	• T. protrombina, T. cefalina y analítica general si procede • Recuento y morfología plaquetaria
Tiempo de sangrado <i>in vivo/in vitro</i> (PFA-100)	
Estudios de agregometría	
Estudios complementarios	• Citometría de flujo • Análisis proteico • Estudios de señalización, metabolismo, liberación • Microscopía electrónica
Diagnóstico molecular	• Estudios genéticos

Evaluación clínica y diagnóstica de los trastornos de la hemostasia primaria

G. Escolar¹, N. Pujol-Moix², M. Pino¹, M. Díaz-Ricart¹

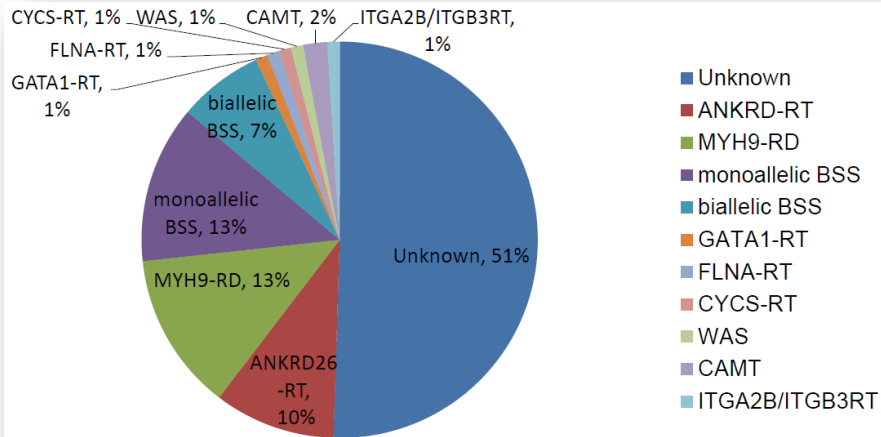
¹ Servicio de Hemoterapia y Hemostasia, CDB, Hospital Clínic, Barcelona. ² Hospital de Sant Pau, Barcelona

DIAGNÓSTICO

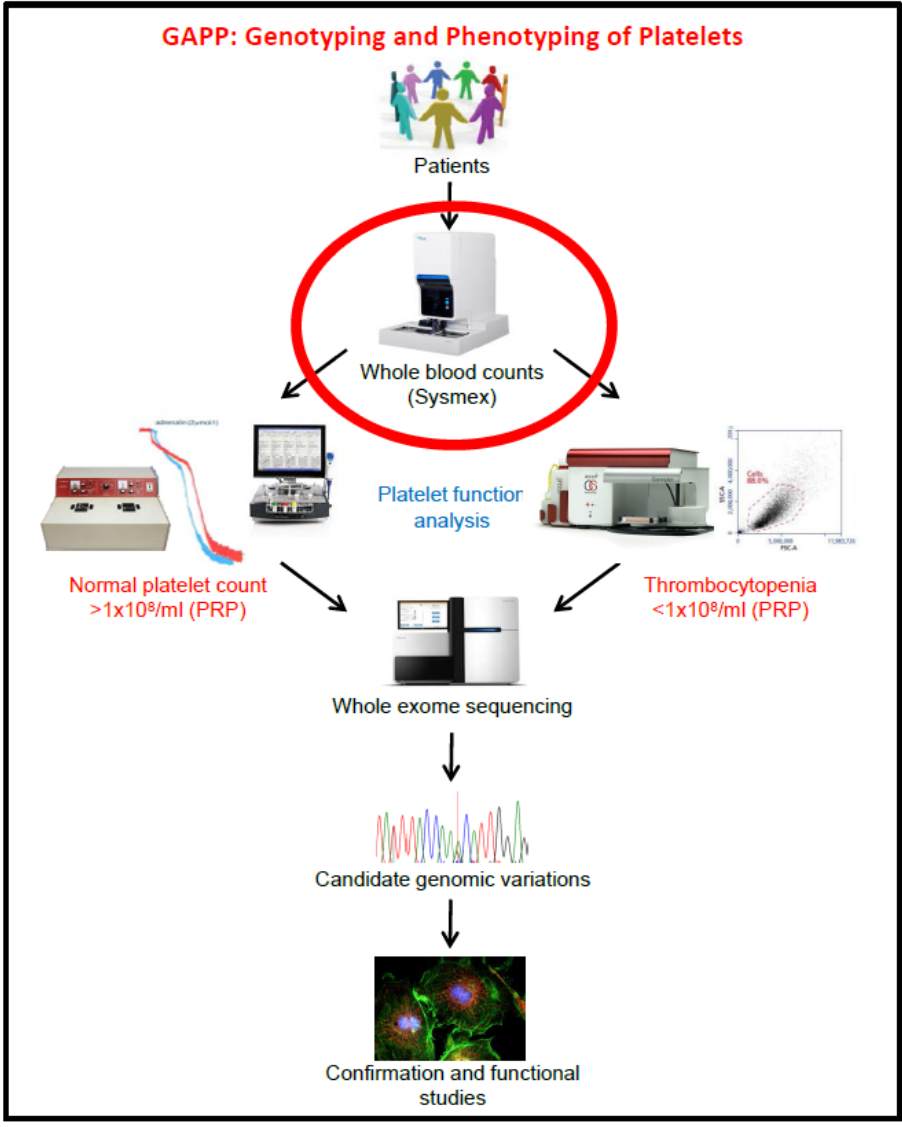
✓ ANÁLISE dos DADOS LABORATORIAIS

BIOLOGIA MOLECULAR

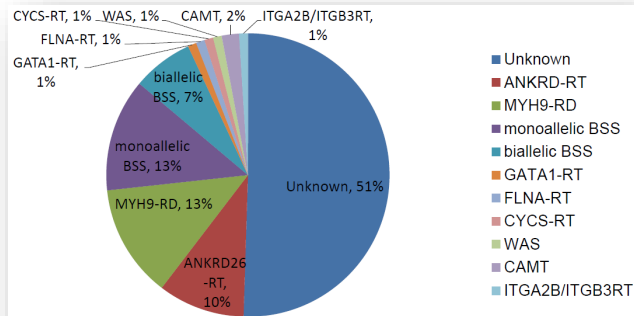
Gene	Disease	Platelet size
ABCG5		Normal
ABCG8	Thrombocytopenia associated with sitosterolaemia	Normal
ACTN1	Bleeding disorder, platelet-type 15	Normal
ADAMTS13	Thrombotic thrombocytopenia purpura, Upshaw-Schulman syndrome	Normal
ANKRD26	ANKRD26-related thrombocytopenia (THC2)	Normal
CYCS	CYCS-related thrombocytopenia	Micro
ETV6	THC5	Normal
FLI1	Paris Trousseau type thrombocytopenia/Jacobsen (11q23 del)	Normal
FLNA	FLNA related thrombocytopenia	Normal
FYB	Novel thrombocytopenia	Micro
GATA1	GATA1 related disease (XLT and XLTT)	Normal
GFI1B	Grey Platelet Syndrome + novel thrombocytopenia	Normal
GP1BA		
GP1BB		biallelic = macro
GP9	Bernard Soulier Syndrome + Platelet type von-Willebrand disease	mono = normal
HOXA11	Amegakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis	Normal
ITGA2B		
ITGB3	ITGA2B/ITGB3-related thrombocytopenia	Normal
MPL	Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia	Micro
MYH9	MYH9 related disease	Macro
NBEAL2	Grey Platelet Syndrome	Normal
PRKACG	Bleeding disorder, platelet-type 19	Macro
RBM8A	Thrombocytopenia with absent radii	Micro
RUNX1	Familial platelet disorder and predisposition to AML	Normal
STIM1	Stormorken syndrome	Normal
TPM4	Novel thrombocytopenia	
TUBB1	TUBB1-related macrothrombocytopenia	Normal
vWF	Von-Willebrand type disease 2B	Macro
WAS	Wiskott-Aldrich syndrome, X-linked thrombocytopenia	Micro



Inherited thrombocytopenia in 160 families (500 patients) in Pavia
Adapted from : C. L. Balduini; A. Pecci; P. Noris: Inherited thrombocytopenias: the evolving spectrum. *Hamostasoeologie*. 2012;32(4):259-70



DIAGNÓSTICO



Inherited thrombocytopenia in 160 families (500 patients) in Pavia

Adapted from : C. L. Balduini; A. Pecci; P. Noris: Inherited thrombocytopenias: the evolving spectrum. *Hemostaseologie*. 2012;32(4):259-70

Exome sequencing identifies *NBEAL2* as the causative gene for gray platelet syndrome

Cornelis A Albers^{1,2,3,4}, Ana Cvejic^{2,3,4}, Rami Favier^{1,4}, Fredrik E. Beuermann⁵, Marie-Christine Alvisi⁶, Paul Bertone⁶, Gregory Jordan⁶, Ross N W Kettleborough⁶, Graham Kidd⁶, Myrto Kostadima⁶, Randy J Read⁶, Bertrand Sipos⁶, Suresh Sivapalaratnam⁶, Peter A Smeethurst⁶, Jonathan Stephens⁶, Karin Voss⁶, Alan Norden⁶, Augusto Rendón^{6,7}, Paquita Norden^{3,4} & Willem H Ouweland^{2,3,4}

NBEAL2 is mutated in gray platelet syndrome and is required for biogenesis of platelet α -granules

Meral Gunay-Aygun^{1,2,3}, Yipora C Falik-Zaccai^{4,5,6}, Thierry Vilboux¹, Vitor Zomay-Liberman¹, Fatma Gümürek¹, Mualla Cetin¹, Morad Khayat¹, Cornelius F Boeckel¹, Nohama Kiri¹, Yan Huang¹, Dawn Maynard¹, Heidi Dorward¹, Katherine Berger¹, Robert Kline¹, Yair Anker¹, Mueli Arad¹, Andrew S Freiberg¹, Beate E Kehrer¹, Kerstin Jark¹, Pedro Cruz¹, Jim C Mullikin¹, James G White¹, Marjan Huizing¹ & William A Gahl^{1,2}

Mutations in *NBEAL2*, encoding a BEACH protein, cause gray platelet syndrome

Walter HA Kahl^{1,2,3,4}, Jesse Hindley⁴, Ling Li², Hanjiong Schwartz², Hilary Christensen², Jesse W Rowley⁴, Fred G Plathner², Denisa Urban^{1,3}, Shay Fabbro⁴, Brie Nixson⁴, Rick Gudzinski², Mike Stoeck², Kai Wang², Gu Yang Rye², Shawn M Jobe^{1,2}, Brian C Schutte^{1,3}, Jack Moseley^{2,3}, Noelleen B Loughran^{1,3}, John Parkinson^{1,3}, Andrew S Weyrich¹, Jorge Di Paola^{1,2,3}

2

1

3

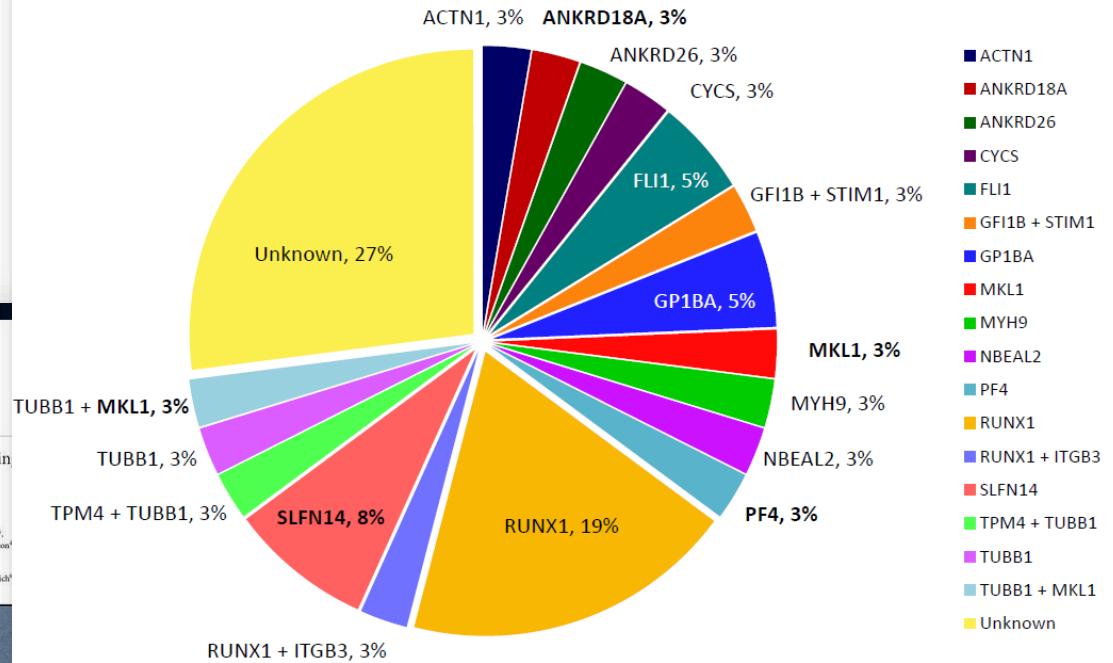
Exome sequencing and DNA analysis (French patients). Silencing of *nbeal2* in zebrafish

Genome-wide linking analysis: Locus at 3p 22.1-22.1. Exon sequencing

Next generation mRNA analysis and DNA sequencing for a zone of 1.7Mb with 34 genes

Nature Genetics, 2011

4 variants in novel candidate genes (*ANKRD18A*, *MKL1*, *PF4* and *SLFN14*)



Johnson et al (2016) *Haematologica*

TROMBOCITOPENIAS CONGÉNITAS

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



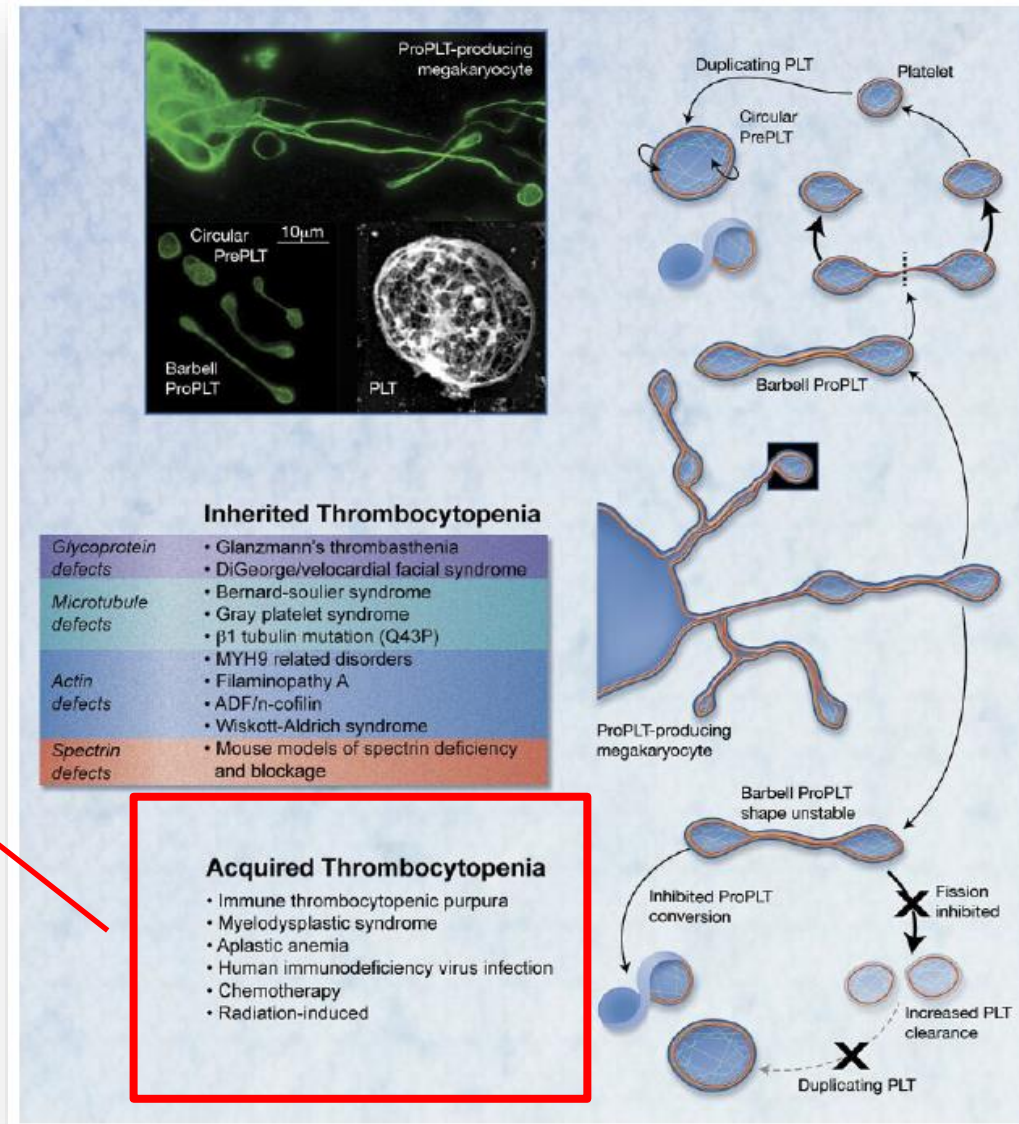
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

✓ HEMOGRAMAS PRÉVIOS SEM ↓
PLAQUETAS?

✓ INÍCIO SÚBITO/ PROGRESSIVO?

✓ OUTRAS CITOPENIAS?

✓ SINTOMAS ACOMPANHANTES?



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

✓ TROMBOCITOPENIA IMUNE (PTI)

- Trombocitopenia $<100 \times 10^9$ plaquetas
- mediada por **PROCESSO IMUNE**
- **PRIMÁRIA** – trombocitopenia isolada, sem causa aparente
- **SECUNDÁRIA** – infecções, dça linfoproliferativa, dça AI, fármacos
- **CRIANÇAS** – auto-limitada (++ secundária a quadro infeccioso)
- **ADULTOS** – 90% casos persistente/crônica, sem evento precipitante

✓ CHAVES DIAGNÓSTICAS

- QUADRO SÚBITO
- PODE SER ASSINTOMÁTICO
- HEMORRAGIA CUTÂNEO-MUCOSA
- AUMENTO DA % PLAQUETAS RETICULADAS
- PLAQUETAS GIGANTES ESP

✓ TROMBOCITOPENIA CONGÊNITA

- Grupo raro de patologias
- Diagnóstico idade adulta- subdiagnosticado
- Sintomas hemorrágicos variáveis

✓ QUANDO SUSPEITAR?

1. SINTOMAS HEMORRÁGICOS/ TROMBOCITOPENIA PRESENTE DESDE O NASCIMENTO
2. HISTÓRIA FAMILIAR
3. ALTERAÇÕES SUGESTIVAS NO ESP
4. ASSOCIAÇÃO COM MANIFESTAÇÕES SISTÉMICAS
5. AUSÊNCIA DE RESPOSTA A TRATAMENTO DE UMA PTI
6. PERSISTÊNCIA DE UM NÍVEL ESTÁVEL DE PLAQUETAS DURANTE ANOS

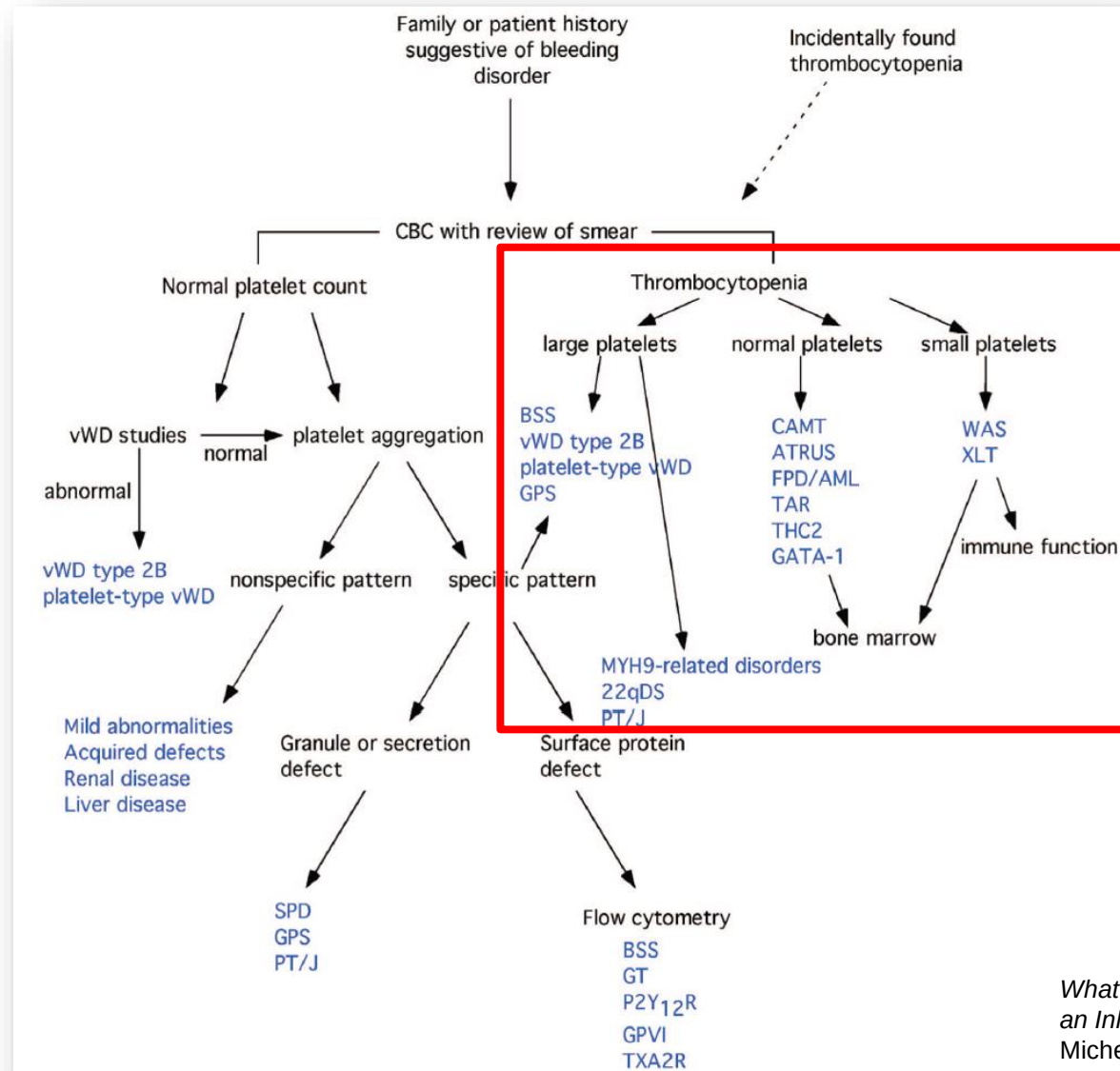
TROMBOCITOPENIAS CONGÉNITAS

CLASSIFICAÇÃO



CLASSIFICAÇÃO

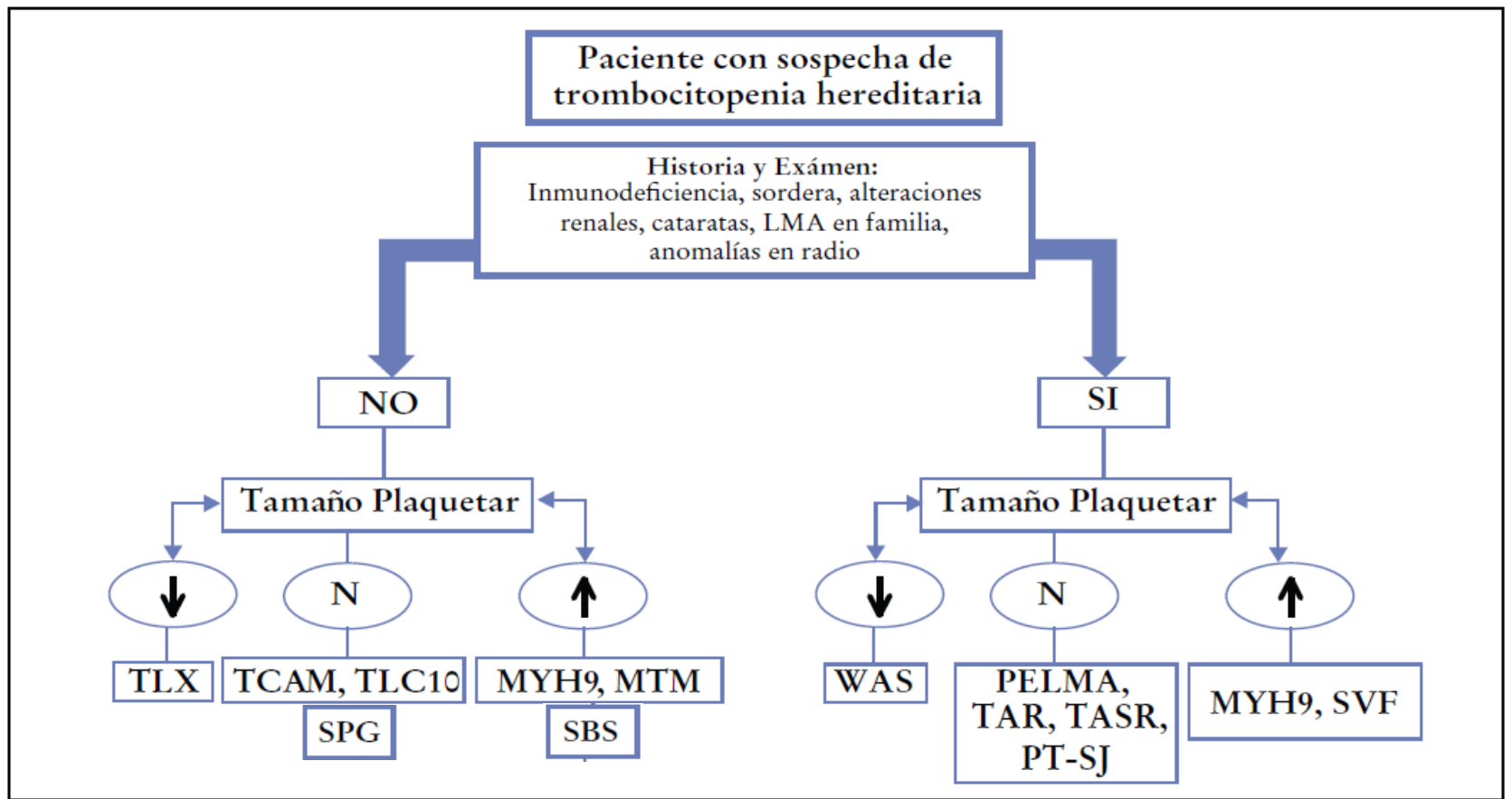
✓ VPM



What To Do When You Suspect an Inherited Platelet Disorder;
Michele P. Lambert; PLATELET
DRUGS AND DISORDERS;
Hematology 2011

CLASSIFICAÇÃO

✓ CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS

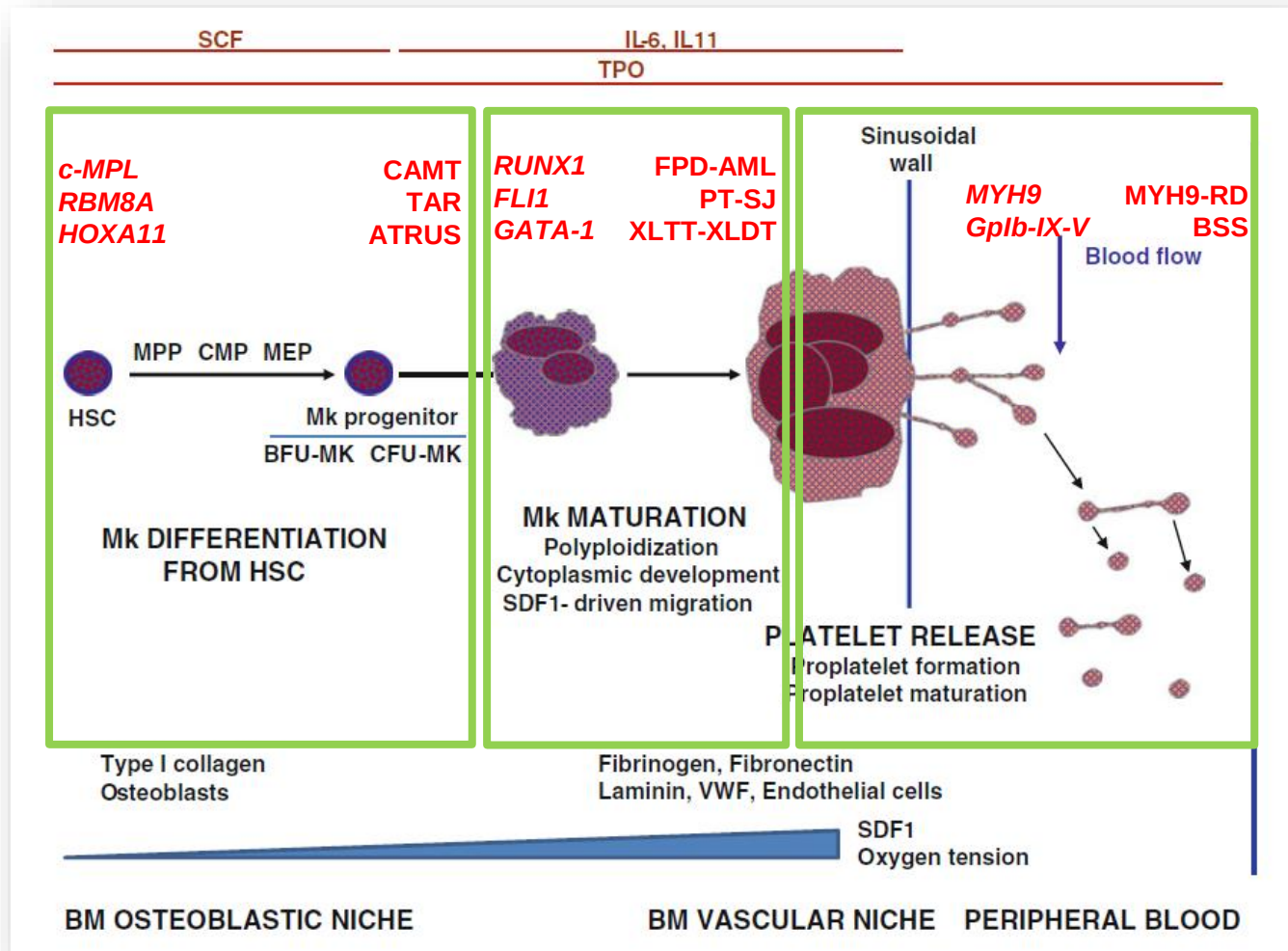


adaptado de **Patología congénita de la plaqueta: diagnóstico integrado y repercusiones sobre el funcionalismo**

M.^a L. LOZANO ALMELA, I. SÁNCHEZ GUIU, V. VICENTE GARCÍA, J. RIVERA POZO
Unidad de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer y Centro Regional de Hemodonación. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

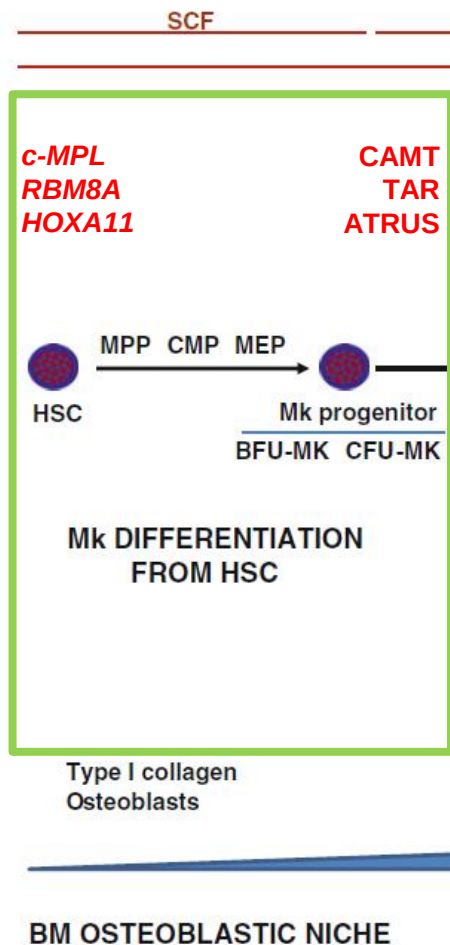
CLASSIFICAÇÃO

✓ BIOGÉNESE



Pathogenesis and management of inherited thrombocytopenias: rationale for the use of thrombopoietin-receptor agonists; Alessandro Pecci; Int J Hematol (2013) 98:34–47

CLASSIFICAÇÃO



TROMBOCITOPENIAS AMEGACARIOCÍTICAS

- alterações da diferenciação da HSC a megacariócito
- ausência ou marcada redução do nº de megacariócitos na MO

CAMT Trombocitopenia Amegacariocítica Congênita

- actividade reduzida ou ausente do receptor-TPO
- nível elevados de TPO
- evolução para falência medular nos 1ºs anos de vida (3 linhagens)

TAR Trombocitopenia com Ausência de Rádio

- parâmetros hematológicos semelhantes aos da CAMT
- subida do nº de plaquetas ao longo da vida

ATRUS Trombocitopenia com Sinostose Radio-Ulnar

- frequentemente cursa com falência medular (3 linhagens)

DEFEITOS DE FACTORES DE TRANSCRIÇÃO

- deficiente função de factores de transcrição com papel-chave na maturação terminal do megacariócito
 - patogénese complexa da trombocitopenia
- megacariócitos com defeitos na maturação nuclear e citoplasmática

FPD-AML Trombocitopenia Familiar com Predisposição a Leucemia Mieloblástica Aguda

- risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias hematológicas- LMA e SMD- em até 40%
- mutações no *RUNX-1* podem afectar diferentes etapas da megacariopoiese- diferenciação da HSC, polidiploidização, maturação a células GPIb +, formação e maturação de proplaquetas

PT-SJ Síndrome de Paris-Trousseau/ Síndrome de Jacobsen

- trombocitopenia moderada a severa, plaquetas gigantes no ESP, Grânulos alfa gigantes (ME)
- manifestações hemorrágicas ligeiras
- manifestações sindrómicas- atraso cognitivo, ↓estatura, def. cardíacos, man. cranio-faciais

XLTT-XLDT Trombocitopenia ligada ao X com Talassémia Anemia Diseritropoiética ligada ao X com Trombocitopenia

- trombocitopenia associada a diferentes graus de anemia, relectando o papel do *GATA-1* na megacariopoiese bem como na eritropoiese
- medula hiper celular com displasia eritrocitária e megacariocítica
- manifestações hemorrágicas moderadas a graves

CLASSIFICAÇÃO

SC

c-MPL

RBM8A

HOXA11

MPP CM

HSC

Mk DIFFE

FROM

Type I colla

Osteoblasts

BM OSTEOB

DEFEITOS DE FORMAÇÃO DE PROPLAQUETAS

- defeitos quantitativos ou qualitativos da formação de proplaquetas
 - maturação e diferenciação do megacariócito preservadas
- maioria resulta de defeitos no citoesqueleto de actina-miosina ou de alterações das glicoproteínas membrana

MYH9-RD Doenças relacionadas com mutações no MYH9

- mutações no gene que codifica a cadeia pesada da miosina não muscular IIA
- trombocitopenia moderada a grave, plaquetas gigantes no ESP
- manif. cutâneo-mucosas ligeiras a moderadas (menorragias e diátese cutânea)

Tabla 3. Características de los trastornos MYH9

	May-Hegglin	Síndrome de Fechtner	Síndrome de Epstein	Síndrome de Sebastian
Macrotrombocitopenia	+	+	+	+
Cuerpos de inclusión	+	+	-	+
Pérdida de audición	-	+	+	-
Nefritis	-	+	+	-
Cataratas	-	+	-	-

(*)

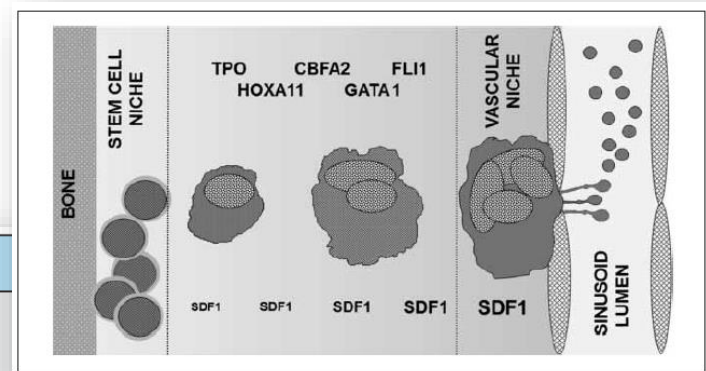
BSS Síndrome de Bernard-Soulier

- ausência ou redução acentuada do complexo GPIb-IX-V no megacariócito e nas plaquetas
- macrotrombocitopenia moderada a grave e manifestações hemorrágicas graves

Pathogenesis and management of inherited thrombocytopenias: rationale for the use of thrombopoietin-receptor agonists; Alessandro Pecci; Int J Hematol (2013) 98:34–47

CLASSIFICAÇÃO

defect	syndromes
megakaryocytic commitment and differentiation	• congenital amegakaryocytic thrombocytopenia • amegakaryocytic thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis • thrombocytopenia with absent radii • familial platelet disorder and predisposition to acute myelogenous leukaemia
megakaryocyte maturation and/or proplatelet formation	• dyserythropoietic anaemia with thrombocytopenia • X-linked thrombocytopenia with thalassemia • biallelic and monoallelic Bernard-Soulier syndrome • <i>MYH9</i>-related disease • Paris-Trousseau thrombocytopenia and Jacobsen syndrome • <i>CYCS</i>-related thrombocytopenia • <i>TUBB1</i>-related macrothrombocytopenia • <i>ANKRD26</i>-related thrombocytopenia • <i>ITGA2/ITGB3</i>-related thrombocytopenia • Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia • gray platelet syndrome
shortened platelet survival	• platelet-type von Willebrand disease • sitosterolaemia • <i>ITGA2/ITGB3</i>-related thrombocytopenia • Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia • gray platelet syndrome



Inherited thrombocytopenias The evolving spectrum; C. L. Balduini et al; Hämostaseologie 2012; 32: 259–270

TROMBOCITOPENIAS CONGÉNITAS

TRATAMENTO



TRATAMENTO



✓ MEDIDAS GERAIS

- ✓ Evitar AAS e AINEs
- ✓ Higiene dentária
- ✓ Anti-fibrinolíticos, DDAVP, estrogénios
- ✓ Tamponamento, esponja hemostática

✓ AGENTES DE BYPASS

- ✓ rFVIIa

✓ TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS

- ✓ Dador HLA idêntico
- 

✓ ESPLENECTOMIA

- ✓ Trombocitopenia ligada ao X

✓ TRANSPLANTE MO

- ✓ CAMT
- ✓ WAS

TRATAMENTO

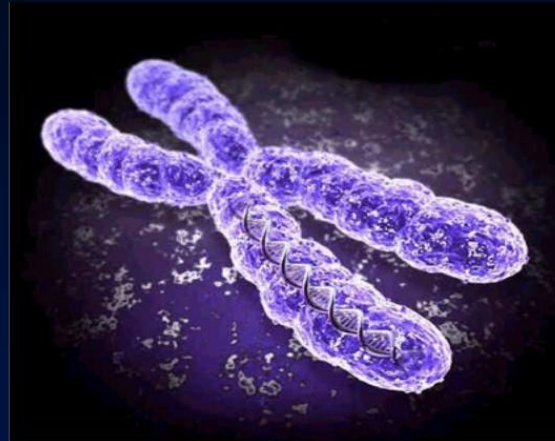
✓ AGONISTAS TPO

- ✓ Boa resposta em MYH9

✓ TERAPIA GÉNICA

- ✓ WAS
- ✓ TG

Glanzmann thrombasthenia and gene therapy



Proof of principle:

Gene therapy: Improved hemostatic function in dogs with GT over 5 years (5000 copies of $\alpha\text{IIb}\beta 3$ on 10% of platelets)

Hematopoietic stem cells modified with a lentivirus-derived vector with the reconstitution of αIIb synthesis

(Fang J et al. PNAS 2011; 23:9583-8)

TROMBOCITOPENIAS CONGÉNITAS

TAKE HOME MESSAGES



TROMBOCITOPENIAS CONGÊNITAS

✓ DESAFIO

- Subjectividade na definição de uma hemorragia como patológica
- Variação da clínica hemorrágica com a idade e o sexo
- Eventos que incrementam o risco hemorrágico- procedimentos invasivos
- Investigação Diagnóstica- ampla avaliação clínica
 - sinais e sintomas hemorrágicos, alterações sindrômicas, história familiar
- Provas de Laboratório
 - complexas, laboriosas, pouco reprodutíveis e pouco *standardizadas*
 - testes de *screening*: nº de plaquetas, VPM, ESP, excluir DvW
 - testes específicos: funcionais, bioquímicos, citometria, ME, biologia molecular
- Biologia Molecular- *Next Generation Sequencing*: melhor caracterização das doenças plaquetares congénitas

TROMBOCITOPENIAS CONGÊNITAS

✓ DIAGNÓSTICO IMPORTANTE

- Prevenção de terapêuticas inadequadas
 - Muitas trombocitopenias congênitas são diagnosticadas como PTI (~20%)
 - Planear estratégias peri-operatórias adequadas
 - Predisposição a outras doenças
 - *RUNX1*- Leucemia Mieloblástica Aguda
 - *ETV6*- neoplasias hematológicas e de órgão sólido
 - *MYH9*- insuficiência renal, catarata, surdez neurosensorial
 - Aconselhamento genético
-

OBRIGADA

**UNIDADE DE
HEMOSTASE
SERVIÇO DE SANGUE
E MEDICINA
TRANSFUSIONAL
CHUC**

DIRECTOR
Jorge Tomaz

EQUIPA MÉDICA
Ramón Salvado
Teresa Sevivas



**HOSPITAL PEDIÁTRICO
CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA**