

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXXIV

15 DE SEPTIEMBRE DE 1959

NUMERO 5

REVISIONES DE CONJUNTO

ESTUDIO GENERAL DE LAS INSUFICIENCIAS PLAQUETARIAS. TROMBOPENIAS Y TROMBO- PATIAS

(Aspecto hematológico)

A. OLIVÉ BADOSA

Clinica Pediátrica del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo
Barcelona

Director: Prof. P. MARTÍNEZ GARCÍA

LAS FUNCIONES PLAQUETARIAS.

En el complejo fenómeno de la hemostasia de las heridas juegan papel primordial la función vascular y la plaquetaria que, correlacionadas entre sí, vienen específicamente vinculadas a una finalidad concreta: *La prevención y cohibición de la hemorragia.*

La acción vascular inicial.—Cuando se secciona un capilar tiene lugar instantánea y reactivamente el cierre de la luz del mismo, producido por la adhesión pasiva de las paredes del vaso, junto con la introflexión de los bordes y enrollamiento del endotelio. Todo lo cual es debido únicamente al juego de fuerzas elásticas.

Sinérgicamente tiene lugar una contracción activa, localizada y temporal de los músculos lisos de la arteriola, ocurrida por excitación regional del simpático (reflejo axónico).

Según HERZOG, la sección capilar no produce ningún fenómeno vasomotor; la pared se adhiere, pero no se contrae. Otros autores admiten la constricción seguida de dilatación reactiva; es entonces cuando sale una gota de sangre.

Dicho mecanismo, así expuesto, puede considerarse como de *pura estirpe vascular.*

No obstante, intervienen también otros fenómenos vasculares de inducción plaquetaria; tal es la desviación de la sangre por circulación colateral, que la aparta de la zona lesionada (por la acción de la serotonina plaquetaria).

La lentificación de la corriente desplaza las pla-

quetas del centro a la periferia, quedando en mayor contacto con la pared.

Las acciones plaquetarias.—Dichos fenómenos no son suficientes, sin embargo, para una completa hemostasia. Para ello se necesita de la intervención del sistema plaquetario específico, señalado por primera vez por BIZZÓZERO en 1882. Gracias a él, los procesos de coagulación de la sangre son acelerados convenientemente, manteniéndose, además, la integridad y resistencia capilar.

Concretando más aún, la intervención plaquetaria, aparte de los aspectos mecánicos (el emplaquetamiento) y vasculares de la hemostasia, actúa específicamente por proceso más fisicoquímico que biológico, mediante la aportación de un conjunto de *factores activos* (factores plaquetarios).

Aunque a efectos didácticos se estudian por separado las diversas acciones plaquetarias, toda la complejidad activa se desarrolla rápida y simultáneamente (o casi), y converge a una finalidad común: *la hemostasis.*

El emplaquetamiento.—Normalmente no existe contacto entre las plaquetas que circulan por el centro de la vena líquida y el endotelio vascular, debido a interponerse entre ambas la interficie.

Pero inmediatamente que ocurre la lesión vascular (ya en el primer segundo), los endotelios del borde de la herida o *grieta vascular*, actuando como superficie extraña, absorben proteínas lábiles del plasma, que tienen un efecto preparante, en virtud del cual la pared vascular adquiere capacidad de adhesión a las plaquetas, haciendo posible el contacto plaqueta-endotelio.

Este proceso, más biológico que fisicoquímico, es la *opsonización de las superficies.*

Para algunos, el mecanismo de la opsonización es de orden fisicoquímico. Así, para FEISLY, es el ión Ca., bivalente, que presta ligazón entre pared y moléculas proteicas.

Para MCFARLANE, la adhesividad de las plaquetas al endotelio tiene lugar por la acción de fuerzas electrostáticas atractivas; lo que no pasa de ser una suposición.

La necesidad de Ca. plasmático en la adhesividad plaquetaria parece bien fundamentada; el que pue-

da ocurrir dicho fenómeno, igualmente en su ausencia, nada demuestra, pues, se sabe existe absorbido en la superficie plaquetaria (atmósfera plaquetaria).

En consecuencia, las plaquetas se adhieren al endotelio opsonizado. La adherencia de las plaquetas a la grieta vascular viene reforzada por aposición de nuevas plaquetas circulantes a las ya fijadas, con lo que la masa formada crece, constituyendo el comienzo del *trombo blanco* (mecanismo clave de la hemólisis), al que se añade también, englobados, algunos leucocitos y hematíes como materiales de refuerzo.

Al decir *aglutinación* queremos significar un fenómeno de adhesividad mutua de la hemostasia normal, completamente distinto de la aglutinación patológica producida por la existencia de aglutininas específicas, como veremos más adelante.

Una vez fijadas y aglutinadas las plaquetas se hinchan y emiten prolongaciones pseudopódicas, iniciándose la *metamorfosis viscosa* con la ruptura y liberación de los gránulos plaquetarios.

Es así como queda alcanzado el empaquetamiento con miras a la constitución del coágulo extravascular, a modo de tapón hemostático, con la misión de contención mecánica y oclusión del vaso abierto; poniéndose fin provisionalmente a la hemorragia. Decimos *provisionalmente*, porque es ésta una oclusión imperfecta y laxa, en espera de otra más firme, ulterior.

Los factores plaquetarios.—Con la metamorfosis viscosa se entra en el comienzo de la coagulación.

Decimos *el comienzo*, porque la acción plaquetaria interviene en la primera fase de la coagulación o trombinogénica, previa la rápida destrucción del soma plaquetario y liberación de los gránulos plaquetarios ricos en enzimas, aceleradores de la coagulación, activadores directos de la protrombina (principalmente liberación de material tromboplástico o tromboquinasa plaquetaria) y de otras importantes funciones hemostáticas.

Para PENNELL, la destrucción de las plaquetas sería debida a su choque electrostático con los hematíes (elementos de carga eléctrica opuesta).

Mencionaremos previamente los factores plaquetarios y sus funciones. Se conocen 6 *factores plaquetarios*, de desigual importancia en el proceso de la hemostasia; siendo los 4 primeros factores de coagulación, destacando *el factor 3*, propiamente tromboplástico, como el más importante.

Factor 1 (WARE, VAN CREVELD y PAULSSEN) o factor acelerador. Acelera la conversión de la protrombina en trombina (en presencia de tromboplastina). Algunos autores lo identifican al factor acelerador del suero.

Factor 2. (WARE, VAN CREVELD y PAULSSEN). Acelera la conversión del fibrinógeno en fibrina por la acción de la trombina.

Factor 3. (VAN CREVELD y PAULSSEN). Durante un tiempo se atribuyeron a este factor 2 actividades, cuando en realidad se trata de 2 factores distintos, desglosados por DEUTSCH: *los factores 3 y 4*.

El factor 3, propiamente dicho (DEUTSCH). Es, como ya dijimos, el más importante de los factores plaquetarios o *factor tromboplástico de las plaquetas* (tromboplastinogénica de Quick). En colaboración con los factores plasmáticos (de los que es cofactor), interviene activamente en el meollo de la coagulación, activando la tromboplastina, según veremos al hablar del primer período o fase plaquetaria de la misma.

En los hematíes, cerebro, existen asimismo sus-

tancias tromboplásticas que ofrecen una analogía con el factor 3 plaquetario.

Factor 4 (de Deutsch). O *factor antiheparínico*, neutralizante de la heparina. Teniendo en cuenta que la heparina disminuye el poder tromboplástico de las plaquetas, el factor 4, al inhibir la heparina, actúa también indirectamente como factor tromboplástico. El factor 4 desaparece proporcionalmente a la cantidad de heparina presente. Es, además, cofactor del factor antihemofílico del plasma.

Factor 4 (antiguo) o factor plaquetario vasoconstrictor. Es una amina, la *serotonina* (5-hidroxitriptamina), sintetizada por las plaquetas, que la contienen en cantidades 1.000-5.000 veces mayores que el plasma, por lo que son vectores específicos de ella.

HUNPHREY cree que la serotonina es de origen extraplaquetario, adquiriéndola en los vasos intestinales de las células enterocromafines del intestino.

Aparte de que la contracción capilar favorece la adhesión de las paredes del vaso abierto, la serotonina liberada reduce el calibre del vaso cercano no traumatizado (HUGUES), con tal que posea túnica muscular (arteriola). Esta acción, sumada a las ya citadas vasculares pasivas y reflejas, determina una hemostasia local que se refleja ya en la determinación del tiempo de sangría, sin que exista relación proporcional entre la intensidad de la vasoconstricción y la duración de la hemorragia.

Para algunos, la serotonina aumenta asimismo la resistencia capilar (función plaquetaria densificante de los epitelios).

Por lo demás, la serotonina, como otras aminas similares conocidas, de acción adrenalinosenibilizante o histaminoliberadora, acelera la corriente sanguínea por aumento de la energía cinética y reduce el número de plaquetas.

No toda la actividad vasoconstrictora de las plaquetas está ligada a la hidroxitriptamina; hay asimismo otra sustancia con iguales propiedades, no bien precisada aún (BASERGA, con cromatografía).

Igualmente existen factores plasmáticos, poco conocidos, activadores del factor plaquetario vasoconstrictor.

Factor 5. Es una sustancia del tipo del fibrinógeno, esencial en el período inicial de la hemostasia, que contribuye a la inestabilidad de la Ac globulina. Está relacionada con la retracción del coágulo.

Factor 6. Es una sustancia de actividad antifibrinolítica.

Finalmente, es posible que existan, además, otros factores plaquetarios más imprecisos y cuestionables; por ejemplo, el relacionado con la retracción del coágulo, los propios lipoides, etc.

Del mayor interés es la existencia de factores plasmáticos, absorbidos en la superficie plaquetaria, lo que explica el por qué las plaquetas pueden adherirse a una superficie extraña aun en ausencia de protrombina plasmática. Veamos cómo es ello.

La atmósfera plaquetaria.—La absorción sobre la superficie plaquetaria, de factores plasmáticos, es un hecho bien conocido, como lo demuestra el que la interficie plaquetas-plasma contenga mayor riqueza proteica que el plasma circulante. Son elementos necesarios para la trombinoformación que aportan las plaquetas, además de los factores somáticos citados. El más importante de los factores absorbidos es la protrombina, contenida en bastante cantidad en la superficie plaquetaria. También el calcio. La fijación de calcio es considerable si tenemos en cuenta que las plaquetas lavadas siguen normalizando el tiempo de sangría y la retracción del coágulo y el

consumo de protrombina. Sólo después del sexto lavado llegan a perder su adhesividad, siendo el suero fisiológico citratado el más adecuado para ello.

Finalmente, parece que existe en la atmósfera plaquetaria otros elementos independientes de la coagulación, pero específicos de la adhesividad, con iguales propiedades fisicoquímicas que la protrombina.

Se cree asimismo en la existencia de fibrinógeno, proacelerina plasmática o factor lábil (F. V) y F. VII, o factor estable (proconvertina).

Gracias al concepto de "atmósfera plaquetaria" existen analogías, o quizá identidad, entre la coagulación y la adhesión a la superficie extraña. Nosotros, a efectos didácticos, hemos separado ambos conceptos.

La metamorfosis viscosa.—Conocida ya la existencia de los factores plaquetarios, reanudamos la descripción de los procesos de hemostasia.

Estábamos en la acción mecánica plaquetaria, el emplaquetamiento por adhesión de las plaquetas con su atmósfera de plasma absorbido al endotelio opsonizado, constituyendo el trombo blanco (concretamente formado por el granulómelo).

A continuación se manifiesta más ostensiblemente el efecto tromboplástico de las plaquetas con la *metamorfosis viscosa*, que viene a ser la prolongación del emplaquetamiento hacia una fase más consolidada de la hematosis, a la vez que resultado de la activación de ciertos factores de la coagulación.

La metamorfosis viscosa presupone alteraciones biológicas y físicas de las plaquetas: su aglutinación activa junto con la adhesión mutua por emisiones pseudopódicas con que comienza la metamorfosis viscosa. Se trata de la soldadura del aglomerado plaquetario por la emisión de largos y delgados filamentos que unen unas plaquetas con otras, constituidos por una sustancia filamentosa conocida con diversas denominaciones:

Proteína viscosa de Luscher.

Fibrinogen like de Van Creveld.

Clottable factor de Seegers, coagulable por la trombina y distinto de la fibrina (puesto que aparece antes que ella).

El resultado es la constitución definitiva y amorfa del *trombo blanco*.

Conjuntamente tiene lugar la disrupción de plaquetas por disolución total del hialómero y descarga en el plasma de material granular y factores plaquetarios contenidos.

La aglutinación de las plaquetas, la lisis plaquetaria y la emisión de pseudópodos deben considerarse como aspectos diversos de la metamorfosis viscosa, la cual depende de la acción de un factor plasmático provocador sobre las plaquetas (*Factor One*); existiendo correlaciones con el aspecto tromboplástico, propiamente dicho, de las plaquetas, que en seguida veremos. Para algunos, teniendo en cuenta que la emisión pseudopódica es ya efecto tromboplástico, se trata del mismo fenómeno, mientras que otros lo separan.

Nosotros, a efectos didácticos, lo estudiamos sucesivamente, aunque haciendo la salvedad de su simultaneidad en el tiempo.

La generación tromboplastínica y comienzo de la coagulación.—En términos generales, la participación de las plaquetas en la coagulación tiene lugar a través de 3 órdenes de fenómenos:

Liberación de la tromboquinasa o tromboplastina, el más importante de los factores plaquetarios (previa destrucción del soma).

Formación de núcleos de condensación del armazón de fibrina (en el granulómelo).

Retracción del coágulo y consolidación del armazón de fibrina (por el soma intacto).

De la conjunción o sinergia de los factores plaquetarios contenidos en el material granular, con los homónimos plasmáticos, se sigue en pocos segundos la *generación tromboplastínica* y la conversión de la protrombina en trombina.

La generación tromboplastínica tiene lugar por la acción de un *complejo de factores plasmáticos* activadores sobre el factor tromboplástico o plaquetario 3 (en su forma inactiva, tromboplastinogenasa de Quick).

Dichos factores son:

Globulina antihemofílica (tromboplastinógeno o F. VIII).

El factor *Christmas* (componente tromboplástico del plasma o F. IX).

El factor antecedente tromboplástico del plasma (o F. Rosenthal).

El F. X.

El F. V (factor lábil).

El ión Ca.

De todos ellos es la *globulina antihemofílica* el más importante, actuando los demás como factores catalíticos de la reacción.

Los lipoides pueden actuar como aceleradores de esta reacción.

El resultado es la constitución de la tromboplastina (o tromboquinasa) activada, cuya misión fundamental es la conversión, en pocos segundos, de la *protrombina* (sustrato reaccionador de la tromboplastina) en *trombina*, con lo que se inicia la coagulación.

Al margen de la función trombiniformadora, sin duda la más importante, existen otras funciones de la trombina, como el mantenimiento del nivel eficaz de los elementos indispensables a la coagulación.

Mediante el factor plaquetario 4, separado del tromboplástico, se realiza la neutralización de la antitrombina (que es la heparina unida a una proteína), cuya misión es impedir la trombiniformación. Con tal inhibición queda la protrombina con su natural capacidad de actuación. Debido al traumatismo se produce también una liberación local de tromboplastina de los tejidos; pero su intervención en la constitución del tapón hemostático tiene poca importancia.

La fase enzimática de la coagulación y la retracción del coágulo.—La reacción fibrinogeno-fibrina, o fase enzimática de la coagulación, tiene lugar al margen de la acción plaquetaria. Los primeros filamentos de fibrina aparecen más tardíamente, en no menos de dos minutos, cuando ya las plaquetas han sido completamente desintegradas, adhiriéndose dichos filamentos al trombo plaquetario gracias a un factor que hace de cola adhesiva (¿el granulómelo plaquetario?, ¿un factor sérico?, o quizá ambos); para la fijación son necesarias pequeñas cantidades de trombina.

Existe una correlación morfológica entre las plaquetas que actúan como núcleo de condensación del armazón de fibrina (WALPERS y RUSKA), los pseudópodos plaquetarios y los filamentos de fibrina fijados por aquéllas.

Los filamentos de fibrina tienden a acercar las paredes del vaso lesionado (que la elasticidad de los tejidos mantiene separados). A la vez que hace crecer más aún el tapón blanco que deviene en rojo al englobar hematíes en las redes de fibrina. El tapón

rojo no es esencial, pues su extracción no reproduce la hemorragia (como ocurre con el blanco).

Finalmente, más tarde (horas), ya detenida la hemorragia, viene la *retracción del coágulo* o tercera fase de la hemostasis.

El proceso de la retracción del coágulo es algo complejo, pudiendo distinguir en él diversas calidades: precocidad, intensidad, velocidad y capacidad de retracción.

La retracción se hace en tres periodos sucesivos: de latencia, de retracción rápida y de retracción lenta.

La retracción tiene lugar no por acortamiento de los hilillos de fibrina, sino de los pseudópodos plaquetarios fijados a aquéllos. Entonces el coágulo, rico en plaquetas, exprime suero, expulsando lentamente trombina, con lo que se acelera el proceso de la coagulación.

No debe confundirse la retracción propiamente dicha, proceso específico de la proteína de Luscher, de la *sinéresis* o contracción inespecífica del coágulo, propiedad general de todos los geles.

La retracción viene a ser la sutura de la herida o ligadura fisiológica de Fonio, sustituyendo el tapón lábil y provisional por otro sólido y duradero; es decir, consolidado, constituyendo, pues, la hemostasia definitiva o eficaz. No obstante, esta teoría ha sido impugnada por considerarse que la lentitud de la retracción lógicamente haría inoperante dicha ligadura.

Es de notar que cuanto menos hematíes contenga el tapón rojo, mejor es la retracción del coágulo.

El aumento de la adhesividad plaquetaria acelera la velocidad de la retracción.

Igualmente, el fibrinógeno, en cantidad y calidad, disminuye la retracción; lo que demuestra que no es la fibrina, sino otra sustancia la que se retrae.

La retracción del coágulo está directamente regida por la actividad plaquetaria, con la particularidad que, distintamente de otras funciones radicadas en los factores de la lisis plaquetaria, la retracción necesita plaquetas morfológicamente intactas y en número suficiente. Decimos *intactas*, porque es el soma plaquetario a través de la susodicha proteína viscosa de Luscher la que se retrae. Decimos que son necesarias plaquetas *en número suficiente*, pues con pocas será suficiente la coagulación, pero no la retracción; existiendo una relación directa entre ésta y el número de plaquetas.

Hay dos excepciones conocidas a esta regla:

Casos de retracción fácil con pocas plaquetas, después de esplenectomía (BRILL).

Casos de retracción imperfecta con gran número de plaquetas, en la neumonía (debido a aumento del fibrinógeno o a la hipoprotrombinemia).

La retracción es debida, pues, a una *acción vital* de las plaquetas (WERNER). Durante tiempo se creyó que esta acción radicaba en un fermento (rectactozima, de GLANZMANN), contenido en el hialómero de las plaquetas. Con la excepción de Fonio, esta tesis no es actualmente aceptada.

Finalmente, hay una cuarta fase de la hemostasia: la *fibrinolisis*, que no trataremos por ser ajena a la actividad plaquetaria, aunque se reconoce una acción antifibrinolítica de las plaquetas.

LAS INSUFICIENCIAS PLAQUETARIAS. TROMBOPENIAS Y TROMBOPATÍAS.

Conociendo las funciones plaquetarias y su influencia en la hemostasia, pasaremos a tratar de las insu-

ficiencias plaquetarias, tal como se nos presentan en clínica. Distinguiremos:

Las *trombopenias*, en que el defecto funcional es por insuficiencia numérica de las plaquetas. De las *trombopatías*, en que coexiste el defecto, con normalidad numérica de las mismas.

LAS TROMBOPENIAS.

Es clásico dividir las trombopenias en 2 grandes grupos:

La esencial o *enfermedad de Werlhof*.

Las *sintomáticas* a diversos procesos de diversa estirpe.

ENFERMEDAD DE WERLHOFF.

Constituye el prototipo de las trombopatías esenciales. Se conoce también con las sinonimias:

Enfermedad maculosa de Werlhoff (1735).

Púrpura trombopénica esencial.

Trombopenia esencial de Frank.

Trombopenia criptogenética.

Trombopenia idiopática.

Trombopenia benigna.

Hemogenia (denominación antigua e imperfecta) etcétera, con las que quedan expresados sus caracteres de esencialidad y benignidad, que la diferencian de los demás tipos de trombopenias y trombopatías. Es, además, una enfermedad endógena, constitucional, crónica e incurable, dentro de la benignidad, con brotes paroxísticos agudos y recidivantes. Aunque no es propiamente hereditaria ni familiar (FRANK), existen formas menos corrientes con dicho carácter (HESS, KROMEKE y DILTHEY). Para algunos no sería una enfermedad unitaria, sino un síndrome que agruparía formas distintas.

Si relacionamos la insuficiencia numérica de plaquetas con los descritos factores plaquetarios encontramos que por déficit de los factores 1 y 3 se producirán alteraciones de la primera fase de la coagulación (de la reacción protrombina-trombina). Que por déficit del F. 2 se producirá una lentitud de la reacción trombina-fibrinógeno; y que por déficit del F. 4 (antiheparínico) habrá una disminución del poder tromboplástico de las plaquetas. Además, la carencia del F. 4 (serotonina) entraña alteraciones vasculares de gran interés clínico.

El trombo blanco hemostático de Barton-Jones no se constituye eficientemente, lo que origina una rica patología de máculas, púrpuras y hemorragias mucosas y viscerales.

Analizaremos sucesivamente:

La trombopenia.

Las alteraciones cualitativas de las plaquetas.

Las pruebas funcionales: tiempo de hemorragia, retracción del coágulo, plazo de trombosis, aglutinabilidad de las plaquetas, generación tromboplástica, pruebas de alteración capilar, tiempo de coagulación y consumo de protrombina; y, finalmente, el sistema megacariocítico de la médula ósea.

La *trombopenia* (KRAUS). Hay una disminución permanente del número de plaquetas, a menudo a cifras menores de 50.000-60.000 por milímetro cúbico, más acentuada en las crisis agudas, en que pueden incluso llegar a desaparecer del todo. Existe una *cifra crítica*, por debajo de la cual se presentaría el cuadro hemorrágico, que sería la de 30-35.000 (FRANK), o 75.000 (DUKE), lo cual, sin embargo, no es exacto, ya que independientemente del número de

plaquetas existe la insuficiencia funcional de las mismas y otros factores (*factor vascular*) en el determinismo de las hemorragias. En efecto, la falta de plaquetas por sí sola no da hemorragias (BEDSON), quizá debido a la acción protectora de los factores liberados en la lisis plaquetaria. Y en contra puede haber hemorragias con cifras de 100.000 plaquetas.

No obstante, la falta de suficiente número de plaquetas impide la eficaz constitución del tapón blanco en los microtraumas capilares.

A señalar, como la cortisona, con sólo una débil acción sobre la trombopenia (casos que normaliza y casos que no), tiene, empero, una gran eficacia antihemorrágica.

Alteraciones cualitativas.—Junto a la trombopenia se observan alteraciones morfológicas y *minusvalías funcionales* de las plaquetas restantes.

En términos generales (JÜRGENS y GRAUPNER), las plaquetas juveniles son de tamaño normal o aumentado, azules, o rosa pálido, y de escasa granulación, mientras las viejas tienen granulación abundante, grosera y picnótica, con protoplasma rojizo y vacuolado. Las formas irritativas son grandes, grosera y abundantemente granuladas, presentándose en cadenas, en cola de salchicha, basófilas. Las formas degenerativas son anisocitósicas con poca granulación.

En el Werlhoff las plaquetas pueden presentar tamaños desiguales (grandes y pequeñas), así como alteraciones de la forma, en relación a las alteraciones funcionales homónimas de la médula ósea. Algunas permanecen adheridas en collar de perlas de Ogatta.

En sentir de FLOSSNER, las formas muy pequeñas pueden ser productos de desintegración.

El hialómero (o limbo hialino del protoplasma) presenta zonas marginales basófilas debidas a déficit de coloración.

Siendo el granulómero la región fermentopoyética de la plaqueta, se comprende su alteración. Así, la granulación protoplasmática está alterada y anormalmente repartida (semejando un linfocito). Hay gránulos de pequeñez anormal (granulómero engrosado). Otras formas son agranulares. En general, dichas alteraciones cualitativas lo son en un *límite discreto* sin llegar a los grados que veremos en las trombopatías.

Tiempo de hemorragia.—El tiempo de hemorragia depende de la formación del trombo blanco, interviniendo en él, tanto el número de plaquetas como la alteración de los endotelios vasculares (ROSKAM; ¿falta de serotonina?).

Por tiempo de hemorragia se entiende a la lesión pequeña del vaso (DUKE); entonces mide la actividad cuantitativa y funcional de las plaquetas, pues en la lesión grande la hemorragia cesa por otros factores distintos (retracción del vaso y coagulación).

Normalmente, el tiempo de hemorragia es menor que el tiempo de coagulación; en consecuencia, la hemorragia se detiene más rápidamente de lo que tarda la sangre en coagular.

En el Werlhoff sucede a la inversa: el tiempo de sangría está siempre *alargado* (DUKE), en una cifra múltiple de la normal (algo menos en la fase de latencia) y en relación relativamente al grado de la trombopenia. Ello indica que no se constituye con eficiencia el tapón blanco hemostático.

La hemorragia llega a detenerse, pero tarda más tiempo que lo normal, hasta que existen suficientes plaquetas en la constitución del trombo blanco.

El que pueda normalizarse el tiempo de sangría sin que el número de plaquetas vuelva a la normali-

dad indica que depende más de su calidad que de la cantidad.

Algunos autores (ROSKAM) dicen obtener tiempos de hemorragia desiguales en un mismo enfermo trombopénico, en prácticas sucesivas (incluso con algún resultado normal).

En tales casos debe asegurarse que no se trate de púrpuras alérgicas que determinan hipersecreciones de glucocorticoides suprarrenales de acción normalizante. Otros autores (SOULIER) niegan estas discrepancias. No obstante, realizando las pruebas en el brazo bajo presión del brazal a 30 mm. de mercurio, los resultados son más constantes.

Aunque vasoconstricción y vasodilatación aumentan el tamaño de la gota sin modificar la duración del tiempo de sangría, según ROSKAM, el sistema simpático influye también en su cohibición.

A pesar de que el tiempo de sangría es también prueba de funcionalismo capilar, ninguno de los medicamentos de acción vascular (vitamina P, adeno-cromo...) lo normaliza. Sólo la ACTH-cortisona lo hace espectacularmente en pocos días, sin influir la trombopenia, permitiendo intervenciones quirúrgicas intercurrentes, así como la esplenectomía.

Retractividad del coágulo.—El coágulo del trombopénico, blando, laxo y friable, *se retrae mal* o no lo hace en absoluto, por lo que no escurre el suero (HAYEM). Como ya dijimos, existe relación directa entre retracción y número de *plaquetas intactas* presentes (a más plaquetas, más retracción); si la disminución es mucha, la retracción no se presenta.

Se ha discutido si la irretractividad del coágulo tiene que ver con la prolongación de las hemorragias. Según MCFARLANE, no es así. Según STEFANINI, la retracción está inhibida por el alto título de aglutininas séricas. (Véase más adelante.)

Plazo de trombosis.—El plazo de trombosis (trombómetro capilar de Morawitz-Jürgens) está *alargado* (cuarenta-sesenta minutos), en relación al déficit de plaquetas y al tiempo de sangría e independientemente del tiempo de coagulación. Cuando no hay suficiente número de plaquetas no se forma el trombo (fenómeno intravascular).

Aglutinabilidad de las plaquetas.—La aglutinabilidad de las plaquetas (índice de adhesividad, JÜRGENS y NAUMANN) es defectuosa, viéndose ya cómo en los bordes del frotis no se producen los acúmulos habituales.

La aglutinabilidad dicha no tiene nada que ver con la aglutinación por aglutininas anticuerpos; la primera es una cualidad normal, mientras que la segunda es patológica.

Prueba de la generación tromboplastínica (BIGGS y DOUGLAS).—El objeto de esta prueba es poner de manifiesto la falta del factor plaquetario 3 (factor tromboplastínico), determinando su ausencia un deficiente consumo de protrombina. Su perturbación en el trombopénico no llega, empero, al grado de las trombopatías hereditarias.

Alteraciones epiteliovasculares.—Los capilares del trombopénico están alterados, tanto en su permeabilidad como en otras funciones distintas de ella, como la contractilidad.

En efecto, en algunos casos de enfermedad de Werlhoff se ha podido observar un comportamiento anómalo al trauma, con escasa contracción vascular, asas capilares distorsionadas e irregulares, con la petequia anexa (MCFARLANE). Todo ello, sin embargo, en grado menor que en la pseudohemofilia vascular y en la telangiectasia familiar.

La ausencia de serotonina plaquetaria es sólo un factor de alteración capilar.

Interesa especialmente poner de manifiesto los trastornos de la permeabilidad (hiperdiemorrexis), presentes, incluso en los periodos de latencia de la enfermedad. Para ello existen multitud de pruebas y variantes, cuyo defecto es su carácter más cualitativo que cuantitativo. Son las más corrientes:

Rumpel Leede o signo del lazo.

Prueba del pellizco (JÜRGENS), del torniquete, percusión con el martillo.

Prueba de la resistencia capilar (HESS).

Prueba de la ventosa (ELLIOTT y HECHT), de la punción (KOCH), de Weil, de Grocco-Frugoni, etc.

Siendo clara su eficacia hemorrágica cuando se le añade la trombopenia (BEDSON). El punto lábil sería precisamente el *asa capilar* (HUMBLE), justamente en su inicio o transición de la arteriola terminal.

Dejando de lado la relación entre pared vascular y plasma, en cambio, interesa grandemente su correlación con las plaquetas (de origen ontogénico común). (HEILMEYER). Ya dijimos cómo la respuesta doble a la lesión vascular: contracción del vaso y aglutinación de plaquetas se realiza sincrónicamente, siendo los capilares que influyen en las plaquetas, y viceversa; éstas, al destruirse, liberan las sustancias vasoconstrictoras y de influencia sobre el tono y espesor del vaso (CATEL).

En realidad, según la nueva concepción de la púrpura, ésta sería debida a un anticuerpo que lesiona la pared y que, a la vez, destruye las plaquetas previa sensibilización. El anticuerpo plaquetario se combina con el antígeno en la misma pared vascular. Las plaquetas se adhieren a la pared, liberando algo, que es lo que lesiona la pared. (Véase teoría inmunológica.)

La resistencia capilar anormal se normaliza con cortisona; el Rumpel Leede se negativiza (¿por acción antihialuronidasa?, ¿por disminución de la pérdida urinaria de vitamina C?), acortándose la fase inicial de vasoconstricción (al corte). Aunque el efecto cortisónico es fugaz (unos pocos días), es útil para dominar la fase aguda de la enfermedad.

Tiempo de coagulación.—Lógicamente, la falta de tromboquinasa plaquetaria debería afectar la coagulación; pero no es así, debido a que bastan pequeñas cantidades (por ejemplo, la que aportan otras células y tejidos) para que no se deje sentir el déficit plaquetario (incluso con sólo 1.000 plaquetas, BRILL).

De donde el *tiempo de coagulación es normal*.

Es de señalar el comportamiento recíproco del tiempo de sangría y el de coagulación en el trombopénico, de sentido inverso al observado en el hemofílico.

En ocasiones, la coagulación está incluso acelerada, lo que es debido a la disponibilidad de grandes cantidades de tromboquinasa resultantes de la lisis plaquetaria (plaquetas frágiles).

No obstante, puede haber una coagulación ligeramente retardada por la alteración del proceso: protrombina-trombina, por fallo plaquetario.

La falta de tromboplastina determina una disminución del consumo de protrombina, deteniéndose por debajo de la cifra crítica de plaquetas (protrombina residual muy aumentada); siendo el contenido de protrombina y tiempo de protrombina iguales en plasma y suero.

Normalmente, el tiempo de protrombina del suero

es muy superior al del plasma, por haber en aquél menor cantidad al ser convertida en trombina.

De donde se infiere que la coagulación *no es completamente normal*.

La resistencia electrolítica de la sangre coagulada del trombopénico está disminuida, sin correlación estricta con el número de plaquetas, pero sí su capacidad funcional (HENSTELL); aumentando después de la esplenectomía.

El sistema megacariocítico de la médula ósea.—Es del mayor interés el estudio biopsico de la médula ósea, tanto por el dato exploratorio que aporta como por las consecuencias patogénica y aun terapéuticas que se desprenden.

Existe alguna confusión ante la diversidad de resultados obtenidos por los diversos autores, algunos de ellos contradictorios. Sin que se aprecien grandes alteraciones, en general, se observa una *hiperplasia numérica* de los megacariocitos (¿fenómeno compensador?), sin paralelismo estricto con el cuadro periférico, dominando las formas inmaduras.

También hay casos con normalidad (raramente disminución) de los megacariocitos.

Citológicamente se observa un asincronismo madurativo entre núcleo y protoplasma (ROHR), pues mientras aquél es hipersegmentado y como aglutinado (THADEA) (núcleos histiocitarios, KLENLE) con figuras de mitosis, el protoplasma es hialino, basófilo (LIMARZI y SCHLEICHERT), con escasas granulaciones.

No faltan autores que señalan predominio de núcleos redondos o poco segmentados.

Un dato muy interesante es el predominio de un tipo de megacariocito, de un tipo especial (DAMESHECK), *no formadores de plaquetas*. Si en la médula ósea normal éstos se encuentran en un 58 %, en el Werlhoff esta cifra alcanza el 82 % (GOHRBANDT) y aun las que se forman lo hacen en número escaso (2-5), siendo defectuosa su separación de la célula o denudación desde el soma del megacariocito. Por tanto, sólo en una minoría (8-19 %) hay actividad plaquetopoyética (defecto funcional y defecto anatómico). Ello podría interpretarse como una debilidad congénita del sistema que afecta a la maduración de la serie megacariocítica, plaquetopoyética, quizá debido a la falta de principio madurador; lo que determinaría una serie genética malformada (KLENLE), comparable a la megaloblástica de la anemia perniciosa.

Estas alteraciones tienen gran interés terapéutico por cuanto sientan la *indicación de la esplenectomía*.

Según el criterio moderno, el aumento de los megacariocitos no es por falta de maduración, sino secundario, *reactivo o compensador* de una destrucción periférica aumentada, siendo su cuantía índice de la misma.

Patogenia.—En la patogenia de la trombopenia esencial hay que justipreciar:

El papel del bazo.

De la médula ósea.

La destrucción periférica.

Siguiendo el mismo orden acorde con la historia a la vez que de utilidad didáctica.

El bazo.—Aunque en el Werlhoff no hay esplenomegalia o ésta es sólo discreta, existe, sin embargo, un *hiperesplenismo*, que hizo pensar en la nocividad de la viscera (DAMESHECK); como en otros hiperesplenismos (FELTY, GAUCHER y BANTI) (endocarditis lenta...), tendría lugar en el bazo la secuestación y fagocitosis de las plaquetas (KAZNELSON y DOAN) (tumba de las plaquetas), al estilo de una trombopatía hemolítica (KAZNELSON). Desgraciada-

mente no poseemos ningún medio para descubrir una tal destrucción, como tampoco existe ninguna lesión típica del bazo werlhofiano. De ahí que la participación del bazo, evidente, ha sido diversamente interpretada.

Actualmente no es admisible la acción trombolítica del bazo, por lo menos como causa única y primaria. Las plaquetas para destruirse tienen que ser defectuosas o previamente preparadas.

La médula ósea.—El papel de la médula ósea sería complementario al bazo, al existir entre ambos una estrecha correlación hormonal.

La médula ósea, o más concretamente el sistema megacariocítico, estaría inhibido en su función de maduración plaquetopoyética por la acción de sustancias esplénicas (FRANK); habría, pues, un factor trombopénico, de acción extensiva a los epitelios capilares, presente en la sangre (HARRINGTON), en su fracción globulina, y determinante al ser inyectado al normal, de una trombopenia que dura cinco-siete días.

Es curioso que este factor trombopénico no llega a desaparecer con la esplenectomía.

La regulación megacariocítica del bazo tendría lugar por una sustancia hormonal, *el trombocitopén*, inhibidora-moderadora sobre la trombopoyesis (TROLAND y LEE).

Según HEILMEYER y CILLMANN, la hipersensibilidad de la médula ósea en la enfermedad de Werlhoff viene favorecida grandemente por la infección focal.

La destrucción periférica.—Según esta teoría, no es el bazo el órgano destructor de las plaquetas o por lo menos éstas habrían pasado previamente por un proceso lítico, que haría la acción esplénica meramente complementaria.

En realidad, más que destrucción debería hablarse de utilización excesiva en la constitución de tapones blancos plaquetarios para evitar pérdidas de sangre a través de extensas zonas de alteración capilar (TIDY).

Pero donde la destrucción periférica queda bien precisada es en la moderna teoría inmunitaria de la trombopenia (EVANS), que admite un proceso de *autosensibilización* del organismo a las propias plaquetas (MIESCHER) con producción de trombocitolisinas del tipo auto e iso anticuerpos completos e incompletos. El resultado es la destrucción plaquetaria por fragilidad.

Para algunos sería el bazo el lugar de producción de los anticuerpos, dado que el título de los mismos desciende después de la esplenectomía. No obstante lo cual, no parece verosímil dicha suposición.

Como en los procesos hemolíticos, se han identificado igualmente varios tipos de plaquetas (hasta 8) (HARRINGTON) (para otros, un número más reducido).

La trombopenia sería, pues, un tipo más de enfermedad por autoplasmocitividad (JIMÉNEZ DÍAZ) del grupo de los procesos inmunopancitopénicos, como la anemia hemolítica, agranulocitosis, etc. La acción lítica puede extenderse también a los hematíes, megacariocitos y epitelios vasculares; de donde se habla de una extensa *comunidad antigénica*.

Poco se sabe acerca de cómo la plaqueta puede convertirse en antigénica, suponiendo puede ser por acción bacteriana (o sus productos) o, quizá, vírica, afectando a las síntesis proteicas.

La teoría inmunitaria no ha sido demostrada en la totalidad de casos de trombopenia, lo que seguramente es debido a dificultades técnicas, no siempre superadas. Pero lo cierto es que, por lo menos en un 50 % de casos idiopáticos, es posible poner de

manifiesto, por la prueba de Coombs, anticuerpos auto e iso (EVANS, HARRINGTON, STEFANI, CHATTERGEA, DAMESHECK, SPRANGE, DAUSET y BERNARD).

Efectivamente, los métodos de demostración utilizados, muy delicados y no exentos de objeciones, son:

Elevado índice de aglutinación trombocitaria.

Disminución del plazo de vida del trombocito (de sólo unas horas, alrededor de doce, no más de cuarenta y ocho).

Agglutinación de las plaquetas normales por el suero de enfermos de Werlhoff.

Disminución inmediata de los trombocitos (de 15-40 %) a una y media después del contacto con el alérgeno (STORCK).

Presentación de trombopenias, de uno-tres meses de duración, en los hijos de madres afectas de enfermedad de Werlhoff (EPSTEIN).

Finalmente, el éxito terapéutico con los glucocorticoides suprarrenales inhibidores de los anticuerpos es también una prueba en favor de la teoría inmunitaria; con la particularidad que la eficacia sólo ha sido obtenida en los casos en que previamente habían sido detectados aglutininas trombocitarias dosificables (STEFANINI y MARTINO).

TERAPÉUTICA.

Entre los procedimientos terapéuticos acreditados como eficaces citaremos solamente:

La transfusión de plaquetas.

La esplenectomía.

Los glucocorticoides y ACTH.

La *transfusión de plaquetas* (VAN CREVELD), aportando, tanto plaquetas intactas como factores plaquetarios, determina la normalización del tiempo de sangría, retractsibilidad del coágulo y aumento del consumo de protrombina; todo ello paralelamente a la elevación del número de plaquetas. Pero las plaquetas trasfundidas viven sólo cuatro-cinco días.

Recuérdese que las plaquetas conservadas pierden en seguida su capacidad de retracción (uno-tres días), alterándose morfológicamente (en una-dos semanas), pero conservando indefinidamente su actividad tromboplástica.

Con la transfusión se aportan elementos plaquetarios, pero también actúa por absorción del anticuerpo presente en la sangre circulante.

Desgraciadamente las transfusiones de plaquetas no pueden menudearse, pues en seguida determinan la formación de anticuerpos específicos, disminuyendo más aún su supervivencia, por lo que su papel queda restringido a la preparación a la esplenectomía (VAN CREVELD).

La *esplenectomía* tiene sus indicaciones concretas, así como sus contraindicaciones. Es útil en las trombopenias de maduración, especialmente de buen augurio, cuando existe eosinofilia en la médula ósea.

Es completamente inútil en las médulas aplásicas; estando igualmente contraindicada, salvo casos muy especiales, en las formas agudas. La esplenectomía corrige inmediatamente la fragilidad capilar, quizá como efecto inespecífico (¿acción cortisónica?) (ROBSON y DUTHIE).

A la vez incrementa la cifra de plaquetas hasta por encima de lo normal, apareciendo de gran tamaño. Asimismo aumenta los megacariocitos productores de plaquetas.

A la larga, empero, aparece una nueva depresión de la cifra de plaquetas, pero sin efecto hemorrágico.

Los efectos pueden invalidarse por la existencia de bazos accesorios y quizá por una acción similar del retículo endotelio.

La intervención debe practicarse en los intervalos libres de púrpura y siempre después de haber esperado suficientemente la remisión espontánea.

La intervención en los niños es bien tolerada, no sangrando lo que el bajo número de plaquetas pudiere indicar. El peligro principal es el shock, que se puede presentar horas después. En los niños, la hiperplaquetosis secundaria no suele determinar trombosis; riesgo que no aumenta ni con la transfusión de plaquetas.

LORENZ y QUARIER asocian la esplenectomía a la amigdalectomía.

Actualmente, gracias a los efectos espectaculares del ACTH-cortisona (*esplenectomía medicamentosa* se le llama), la intervención es menos prodigada.

Casos especiales.—Dentro de la misma enfermedad se han citado tipos claramente familiares (DU GUGLIEMO); otros, hereditarios y congénitos, en recién nacidos de madre enferma (RUSMORE, LIEBLING, WALTNER y LESCHKE), en que los anticuerpos han sido transmitidos por vía diaplacentaria.

Otras veces la particularidad reside en la localización exclusiva de las hemorragias (por ejemplo, en la púrpura genital de Widal).

En el síndrome de Fisher-Evans existe una *constitución hemolítica* (trombopenia inmunobiológica con anemia hemolítica adquirida).

El test de Coombs es positivo.

Dentro de la denominada trombopenia esencial, enfermedad crónica con agudizaciones hemorrágicas, se ha diferenciado un *tipo agudo* en niños después de infecciones y medicamentos, y otra forma (HIRSCH y DAMESHECK) de presentación en el adulto.

Dado que la forma aguda cursa en un solo brote, curando en poco tiempo y sin recidiva, es posible que sea de distinta naturaleza que en el Werlhoff. Sólo en un 20 % de casos pasa a crónica. Así, por lo menos en los casos de génesis alérgica, es difícil detectar aglutininas antiplaquetas, viviendo éstas sólo una-seis horas (o sea, menos que en la forma crónica).

Las cifras de plaquetas sanguíneas son más bajas, sin alteraciones morfológicas. En cambio, se presentan alteraciones degenerativas de los megacariocitos: ausencia de gránulos, vacuolización nuclear, pycnosis nuclear, que no se observan en el Werlhoff genuino.

Un tipo especial de trombopenia aguda es el denominado *Onyalaí*, que se presenta entre los negros del Africa del Sur, recordando la trombopenia medicamentosa.

Enfermedades distintas son la *púrpura trombocitopénica trombótica* (ALTSCHULE y MOSCHOOWITZ) o *acroangiotrombosis trombocítica*, enfermedad inmunológica con consumo periférico aumentado; en ella existe anemia hemolítica y trombopenia, discutiéndose si lo primario son los trombos hialinos capilares o si son secundarios a las lesiones epiteliales.

Las trombopenias sintomáticas.—Constituyen un heterogéneo grupo subsidiario de muy diversas enfermedades. "Grueso modo", pueden ser separadas en dos grandes grupos: benignas (en sentido relativo) y malignas.

Entre las *benignas* se comprenden las subsiguientes a infecciones (sarampión, rubeola, etc.) e intoxicaciones, con su grupo aparte, de las medicamentosas (tipo *sedormid*) y alimenticias.

Domina en ellas el fondo alérgico o la génesis inmunitaria.

También se incluyen las debidas a diversas esplenopatías (púrpura hiperesplénica), de las que el Banti es la más representativa (malaria, kala-azar, lúes, brucelosis, tuberculosis, cirrosis hepática, trombosis esplénica, lipoidosis, sarcoidosis, leucemias, enfermedades del colágeno, etc.).

Finalmente existe la trombopenia del shock, si bien en éste más que una trombopenia absoluta se trata de un disturbio de distribución de las plaquetas.

Existe un tipo especial de aplasia congénita de la médula ósea, descrito por MATOTH y MUNDE, y por STEFANINI, asociado a otras malformaciones y probablemente relacionado con la anemia de Fanconi.

Entre las trombopatías *malignas* hay que incluir las acompañantes a las mielopatías graves: aplasias, leucosis, tumores, anemia pernicioso, etc. En todos ellos lo maligno es la enfermedad causal.

En este grupo existen acusadas degeneraciones y destrucciones irreversibles de los megacariocitos, que se presentan muy alterados. La esplenectomía está contraindicada.

LAS TROMBOPATÍAS.

En este grupo predomina una deficiencia selectiva de determinadas funciones plaquetarias, dejando intactas las demás, y sin afectarse el aspecto cuantitativo de las plaquetas, que es normal.

Nada de particular tiene el que las plaquetas puedan presentar alteraciones funcionales selectivas, pues aunque carecen de la facultad de reproducirse, tampoco son fragmentos celulares pasivos, teniendo vida propia (FIESCHI), con actividad respiratoria y elementos nutritivos de tipo glicido y enzimas (en más cantidad que los leucocitos).

Las trombopatías son trastornos *constitucionales*, hereditarios y familiares. Los disturbios cualitativos se traducen en anormalidades morfológicas y de tinción. La coagulación está afectada por falta de trombocinas activa. El estudio del plazo de trombosis permite captar finas alteraciones funcionales de las plaquetas.

La esplenectomía está contraindicada, siendo, en cambio, útil la transfusión de plaquetas, que corrige las alteraciones funcionales dichas.

Distinguiremos las trombopatías puras de las mixtas, es decir, asociadas a alteraciones plasmáticas y vasculares (plasmotrombopatías, telangiotrombopatías, plasmotelangiotrombopatías).

También existen formas asociadas a las trombopenias y a la ictericia hemolítica.

Entre las trombopatías puras se citan:

Tromboastenia de Glanzmann.

Enfermedad de von Willebrandt Jürgens.

Tipo Jürgens.

Tipo Naegeli.

TROMBOASTENIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA DE GLANZMANN.

Se trata de una enfermedad descrita por GLANZMANN (1918), hereditaria (herencia no ligada al sexo), de curso crónico y con alguna semejanza clínica con el Werlhoff.

Se ha discutido la realidad de esta enfermedad y sus relaciones con el Werlhoff. Así, para BUDTZ-OLSEN, serían casos de Werlhoff erróneamente valorados, o formas frustradas del mismo, o quizá estados

premonitorios (ALEXANDER y LANDWEHR). En efecto, hay casos que luego evolucionan a dicha enfermedad.

También se han descrito casos de Werlhoff y Glanzmann, mezclados en un mismo grupo familiar.

No obstante, en la actualidad se sigue considerando el Glanzmann como entidad independiente.

Contrariamente al Werlhoff, las plaquetas son normales en número y aun ligeramente aumentadas (sólo en algún caso pueden estar por debajo de 200.000), estando alteradas en su función (asténicas), residiendo la minusvalía en la zona granular. El déficit funcional se refleja en alteraciones morfológicas, que se presentan en 1/3 de las mismas y siempre más acentuadas que en el Werlhoff.

Así se registran tamaños desiguales (pequeñas y gigantes) (anisotrombocitosis), los cuales no son específicos, pues también se encuentran en otras trombopatías. El hialoplasma es maduro, rojizo, a veces ahuecado.

Existe pobreza de gránulos (donde residen los fermentos), que están reblandecidos, apelonados, apelmazados, picnóticos (semejando el núcleo del eritroblasto). A veces hay ausencia total de gránulos (granulolisis). Son, pues, plaquetas degeneradas, caducas (fases de involución).

También existen plaquetas regenerativas.

Los megacariocitos son patológicos.

El tiempo de hemorragia es normal, aunque la pérdida de sangre puede estar aumentada. En cambio, el dato fundamental, el coágulo, es irretráctil. El plazo de trombosis es prolongado, aunque algunos autores dicen encontrarlo normal. La aglutinabilidad de las plaquetas (prueba de Jürgens y Naumann) está afectada; o no aglutinan o lo hacen escasamente (pero otros autores la encuentran normal).

En algunos casos la generación tromboplastínica (para demostrar el factor 3) es anormal. El Rumpel Leede y similares son muy positivos. El tiempo de coagulación es normal (ligeramente retrasado en algunos casos).

Como en el Werlhoff, aunque más raramente, hay también tipos de Glanzmann sintomáticos a infecciones graves.

Patogenia.—No está bien precisada la patogenia íntima de esta enfermedad. Algunos han creído incluso una alteración del plasma.

Se supone una formación anómala en la médula ósea, con irritación del megacariocito, que da salida a plaquetas anormales. Esencialmente falta la función plaquetaria que rige la retractibilidad (¿retractoenzima?).

Enfermedad de von Willebrandt-Jürgens.—También conocida con las sinonimias:

Púrpura atrombocitopénica.

Trombopatía constitucional familiar.

Seudohemofilia hereditaria.

Seudohemofilia de Willebrandt-Jürgens.

Diátesis hemorrágica de las islas Aland.

Diátesis trombopática.

Se trata de una trombopatía hereditaria (herencia dominante), constitucional y familiar, clínicamente más parecida a la hemofilia que al Werlhoff (de donde su denominación de pseudohemofilia o hemofilia de las mujeres).

Algunos autores suponen su identificación con la enfermedad de Glanzmann, habiéndose descrito algunas formas de transición entre ambas (con la particularidad de presentar algunas características monoloides).

El número de plaquetas es normal (a veces aumentadas); en algunos casos pueden estar disminuidas, pero siempre menos que en el Werlhoff. A diferencia del Glanzmann, cualitativamente presentan escasas modificaciones, sin formas gigantes ni agranulares; a pesar de lo cual, los megacariocitos son degenerados, con vacuolas y generando plaquetas agranulares, lo que se ha esgrimido como argumento en favor de una génesis mielopática.

Algunos autores encuentran anomalías: número exagerado de plaquetas gigantes, microplaquetas, formas seniles y picnosis granular.

El tiempo de sangría es alargado, con retractibilidad del coágulo normal (otros encuentran retracción pobre). El plazo de trombosis está muy alargado.

El poder de aglutinación de las plaquetas está retrasado por inhibición de la conglutinación y muy alterado. La generación tromboplastica es asimismo anormal. El Rumpel Leede puede ser algo positivo, pero desposeído del valor de otras trombopatías. El tiempo de coagulación es normal. No obstante, la disminución del consumo de protrombina señala un defecto que no registra debidamente la normalidad (enmascarada) de aquél.

Existen algunos tipos especiales de enfermedad de Willebrandt-Jürgens.

Así se ha descrito una forma clínica que se presenta en la menarquia por posible acción de la hormona lútea sobre los trombocitos.

También se ha descrito un *Willebrandt vascular puro*, sin participación plasmática (prueba de Biggs y Douglas, negativa).

En la patogenia se ha invocado la ausencia de determinados factores plaquetarios distintos de los afectados en las trombopenias e idénticos a los de la trombopatía cíclica premenstrual (CANE y colaboradores).

Tipo Jürgens.—Es una trombopatía con herencia dominante, con una alteración de la *función vascular* y cierta semejanza con el Willebrandt-Jürgens y el tipo Naegeli.

Por tanto, las pruebas vasculares estarán muy afectadas, mientras el tiempo de sangría es normal, así como el tiempo de coagulación, retractibilidad del coágulo y número y morfología de las plaquetas. En cambio, el tiempo de formación del trombo es alargado y la aglutinabilidad de las plaquetas algo retardada.

Tipo Naegeli.—Existe una semejanza entre esta trombopatía y el Glanzmann; posiblemente estén correlacionadas y hasta quizá sean idénticas.

Las características fundamentales del Naegeli son: número de plaquetas, normal o alto, con alteraciones cualitativas; formas pequeñas, degeneradas agranulares (iguales a las descritas en el Glanzmann).

Tiempo de sangría muy alargado (en lo que se diferencia del Glanzmann). Retracción del coágulo, retardada. Formación deficiente del trombo. Rumpel Leede, positivo. La aglutinabilidad de las plaquetas es deficiente.

Hemofilia.—La hemofilia es una enfermedad al margen de la alteración plaquetaria, por lo que no deberíamos tratar aquí de ella. Únicamente diremos que FONIO la consideró como debida a una perturbación funcional plaquetaria (deficiencia cualitativa).

Para HOWELL existiría una estabilidad excepcional de las plaquetas que, al no desintegrarse, no liberarían tromboplastina; de forma que si se traumatizan se produciría la coagulación (BIRCH).

Otra cosa distinta es la trombopatía hemofílica de Van Creveld por falta de factor plaquetario 3 (antiheparínico) y tratada con transfusión de plaquetas.

ORIGINALES

CANCER DE HIGADO

(Experiencia propia)

M. DÍAZ-RUBIO y E. LÓPEZ ROMASANTA.

Cátedra de Patología Médica de la Facultad de Medicina de Sevilla.
Catedrático: Prof. M. DÍAZ-RUBIO.

En las condiciones de vida del mundo occidental, mientras el cáncer metastásico del hígado es frecuente, el cáncer primitivo es raro. Las estadísticas señalan una relación de entre 30:1 a 70:1. La de ORTH, clásica por su número, es de 64:1, y una de las más bajas, la de WHITE, con 21:1. Hay pocos datos en lo que se refiere a España. GALLART-ESQUERDO señala un 20:1, cifra baja, pero superior a la nuestra de 6:1, extraída de datos netamente clínicos, con confirmación anatómica o evolutiva en la mayoría. El error que en ello pudiera haber desaparece al considerar los datos de sección. En una revisión que hemos hecho, gracias a la cortesía del Prof. BULLÓN, de los 645 protocolos de autopsia, del Archivo de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Sevilla, que abarca desde 1933 a marzo de 1949, en 67, o sea, en alrededor del 10 por 100 existía una neoplasia de hígado, de las que 20 eran de cáncer primitivo y 47 de cáncer metastásico, lo que supone una relación de 2,3:1. Tales cifras, que corroboran nuestra impresión y datos clínicos, conduce a la conclusión de la *subida frecuencia del cáncer primitivo del hígado en esta región andaluza*, ya que la de los cánceres de otra localización es similar a la de otros lugares. Tal conducta recuerda a lo que sucede en ciertos países africanos y de oriente.

CÁNCER SECUNDARIO (METASTÁSICO).

En el cuadro I consta la localización primaria de los cánceres metastásicos diagnosticados clínicamente y de los procedentes de sección. Como se ve, hay concordancia en la más frecuente localización primaria en estómago, páncreas y pulmón.

En el 78 por 100 de nuestros casos fue fácil de reconocer su carácter metastásico, por haberse diagnosticado antes la localización primaria,

o por ser ésta elocuente. En el resto, fue preciso para el despiste de ésta, una investigación metódica con los métodos y exploraciones más diversos. Por ello, antes de afirmar el carácter primitivo de un cáncer de hígado, es preciso una exploración exhaustiva del resto del organismo y, ante todo, allí donde la experiencia demuestra ser frecuente la localización primitiva, ya que no es preciso que tenga ésta un desarrollo marcado para que origine metástasis. Recordemos cómo cánceres de mínima extensión en antro, no despidables radiográficamente, pueden producir metástasis, así como la dificultad para reconocer el cáncer de cola de páncreas.

Se consideran rasgos diferenciales entre cáncer primitivo y secundario del hígado y peculiares de éste, los siguientes: la hepatomegalia moderada con la percepción de tumores múltiples, la caquexia pronunciada, la gran frecuencia de la ascitis y el icterus. En nuestra experiencia, no es así siempre. Aunque la hepatomegalia existía en todos nuestros casos, siendo su superficie y borde duro e irregular, la presencia de tumor

CUADRO I

CANCERES METASTASICOS

(Datos sobre 244 casos estudiados clínicamente y 47 autopsiados)

Tumor primario	Datos clínicos	Datos anatómicos
Nasofaringe	3	0
Esófago	9	0
Estómago	81	16
Colon	16	1
Recto	19	0
Vías biliares	16	1
Páncreas	35	8
Riñón	12	0
Pulmón	29	14
Mama	10	1
Utero	6	2
Ovario	3	1
Carcinomatosis generalizada	5	1
Mediastino	0	1
Mesenterio	0	1
	244	47

En ningún caso había signos de cirrosis anterior.