

# SÍNDROME DA PLAQUETA CINZENTA

Joana SILVESTRE, V. BATALHA, A. MARTINS, S. DUQUE, P. FREITAS,  
A. R. DIAS, L. CAMPOS

## RESUMO

A Síndrome da Plaqueta Cinzenta é uma entidade rara, caracterizada por alterações morfológicas e bioquímicas nos grânulos alfa das plaquetas. As proteínas armazenadas nestes grânulos têm um papel importante na hemostase, apresentando estes doentes distúrbios hemorrágicos. A discrasia hemorrágica é habitualmente ligeira. Os autores apresentam o caso de uma doente internada por discrasia hemorrágica grave acompanhada por trombocitopenia ligeira. A investigação etiológica incluiu mielograma, estudo da auto-imunidade e estudo da coagulação que não revelaram alterações. Foi colocada a hipótese diagnóstica de Púrpura Trombocitopénica Idiopática. Seis meses depois assiste-se a novo agravamento do quadro clínico, iniciando terapêutica com corticoterapia, sem melhoria clínica. Neste contexto é efectuado novo estudo morfológico da plaqueta tendo-se verificado a presença de plaquetas grandes e cinzentas, pelo que se procede ao estudo com microscopia electrónica que confirmou o diagnóstico de síndrome da Plaqueta Cinzenta. O estudo familiar identificou a doença em dois familiares directos, tratando-se de um provável padrão de transmissão autossómico dominante com penetrância variável.

## SUMMARY

### GREY PLATELET DISEASE

Grey Platelet disease is a rare disease characterized by morphologic changes in platelets alpha-granules. These proteins are essential for the homeostasis, so the patients with this blood defect present hemorrhagic disturbs. The blood discrasia is usually mild, however some patients could present more serious manifestations, usually after a severe trauma. The authors present the following clinical report about a patient that was admitted in a Medical Department with a severe bleeding and mild thrombocytopenia. The patient was submitted to an extensive study to determine the etiology (autoimmunity serology, myelogram, coagulation study) that were all normal. The diagnosis of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura was considered. Six months after a worsening of the hemorrhagic discrasia and thrombocytopenia the patient was assisted. Corticotherapy was initiated without improvement. The morphology of the platelets was revised and the blood smear with Wright coloration revealed the presence of large, pale and grey platelets. The electronic microscopy confirmed the diagnosis of Grey Platelet disease. The family of the patient was studied and we found that two direct relatives were affected with the same disease. In these family these syndrome probably has autossomic dominant inherence.

J.S., V.B., A.M., S.D., P.F.,  
L.C.: Serviço de Medicina IV.  
Hospital São Francisco Xavier.  
Lisboa  
A.R.D.: Serviço de Patologia  
Clínica. Hospital São Francis-  
co Xavier. Lisboa

© 2009 CELOM

## INTRODUÇÃO

A síndrome da plaqueta cinzenta é uma doença rara, descrita pela primeira vez por Raccuglia em 1971<sup>1</sup>. Desde então apenas foram referenciados cerca de 30 casos na literatura, encontrando-se até à data apenas um caso português descrito por Barreira et al<sup>2</sup>.

As plaquetas contêm quatro tipos de grânulos: os grânulos  $\alpha$ , os corpos densos, os peroxissomas e os lisossomas<sup>3</sup>. Os grânulos  $\alpha$  constituem o principal local de armazenamento de proteínas hemostáticas tais como o fibrinogénio, o factor de von Willebrand, a trombospondina, e o factor V, assim como o factor de crescimento plaquetário e o factor de crescimento transformador  $\beta$ .

A síndrome da plaqueta cinzenta caracteriza-se por uma diminuição ou ausência destes grânulos e seus constituintes nas plaquetas e seus precursores. Alguns autores postulam que o defeito seja devido, não à produção dos constituintes dos grânulos mas a um defeito na membrana dos grânulos que os torna incapazes de reter essas proteínas no seu interior. Morfológicamente as plaquetas são maiores que o normal e têm uma cor cinzenta clara<sup>4,5</sup>.

Trata-se de uma doença congénita cujo padrão de transmissão é autossómico recessivo, estando contudo descrita uma família oriunda do Japão<sup>6,7</sup> casos em que a forma de transmissão obedece a um padrão autossómico dominante. Não foram contudo ainda identificados os defeitos genéticos associados a esta entidade.

A síndrome da plaqueta cinzenta é uma doença heterogénea que atinge predominantemente a raça caucasiana. O quadro clínico caracteriza-se por alterações da hemostase com trombocitopénia que pode variar de ligeira a grave acompanhada por prolongamento do tempo de hemorragia e por alterações nas provas de agregação plaquetária com ADP, ristocetina e colagénio<sup>4,5,8,9</sup>.

As manifestações hemorrágicas são geralmente ligeiras, sendo as manifestações mucocutâneas as mais comuns. Em algumas situações, contudo, a discrasia hemorrágica pode apresentar-se de forma mais grave, principalmente se o doente se encontra sob terapêutica anti-agregante<sup>10,11</sup>.

O diagnóstico é confirmado por microscopia electrónica em que são visíveis plaquetas de diversos tamanhos com diminuição ou ausência dos grânulos  $\alpha$  e seus constituintes e presença de abundantes vacúolos<sup>4,5,8,9</sup>.

A mielofibrose é um achado frequente nestes doentes, devido ao depósito medular de fibras de reticulina, que se desenvolvem numa fase precoce da doença mas que não é progressiva, podendo associar-se a esplenomegália<sup>12</sup>. Alguns autores acreditam que esta mielofibrose resulte do contacto dos constituintes dos grânulos  $\alpha$  com as fibras de reticulina<sup>12-15</sup>.

O tratamento até à data consiste apenas no tratamento de suporte transfusional quando existe evidência de discrasia hemorrágica.

A propósito desta entidade, os autores descrevem o caso clínico de uma doente com trombocitopénia cuja investigação etiológica revelou tratar-se de um caso de síndrome da plaqueta cinzenta.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 15 anos, raça caucasiana, natural e residente em Lisboa, solteira, estudante, com antecedentes pessoais de gengivorragias e epistaxis esporádicas, com internamento em Hospital pediátrico aos sete anos, tendo tido alta sem diagnóstico. A doente referia desde essa altura tendência para equimoses com traumatismos *minor*. Na história ginecológica apurou-se menarca aos 14 anos com ciclos menstruais regulares. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Recorre ao Serviço de Urgência por quadro de menorragia abundante, referindo que dois dias antes teria ingerido anti-inflamatório não esteróide devido a cefaleia. Ao exame objectivo, na admissão hospitalar, apresentava-se hemodinamicamente estável, com palidez muco-cutânea acentuada, escleróticas anictéricas e múltiplas equimoses de pequenas dimensões no tronco e membros. Apresentava à palpação abdominal discreta esplenomegália com 2-3 cm abaixo do rebordo costal. No exame ginecológico verificou-se a existência de coágulos na vagina, sem lesões visíveis. O restante exame objectivo não apresentava alterações.

Na avaliação laboratorial inicial destacava-se uma anemia normocítica hipocrómica grave com hemoglobina de 3,4 g/dl e trombocitopénia de 80 000/mm<sup>3</sup>, sendo a restante avaliação analítica normal. A ecografia abdominal revelou apenas discreta esplenomegália de eco-estrutura homogénea. A ecografia pélvica e a radiografia de tórax foram normais. A doente foi transfundida com concentrado de eritrócitos e internada para estudo etiológico.

Durante o internamento iniciou a investigação etiológica com doseamento de anticorpos (ac) antiplaquetários e teste de Coombs directo e indirecto cujos resultados foram negativos. Concomitantemente, foi efectuado o estudo imunológico para despiste de doenças auto-imunes: ac antinucleares; ac anti-DNA; ac anti-SM; ac anti-RNP; ac anti Jo1; ac anti-SS A e ac anti SS B; ac anti-scl 70; doseamento de factor reumatóide e serologia para doenças virais (vírus das Hepatite B e C, Citomegalovirus, Cocksackie, Epstein Bar, Herpes simplex 1 e 2, rubéola, Sarampo, Adenovirus e Vírus da Imunodeficiência Humana 1

e 2) e toxoplasmose com resultados negativos. O estudo da coagulação com determinação do tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial, doseamento de fibrinogénio e produtos de degradação da fibrina, e estudo da resistência vascular, foi normal. Apresentava prolongamento do tempo de hemorragia (>30'). O esfregaço de sangue periférico com coloração de Giemsa apenas revelava plaquetas grandes e hipogranuladas. O mielograma realizado por punção esternal revelou medula com celularidade normal, sem alterações quantitativas ou qualitativas da celularidade das séries eritróide, granulocítica e linfocítica; no que respeita à linhagem megacariocítica a doente não apresentava alterações quantitativas havendo predomínio de formas jovens com citoplasma basófilo e hipogranular. O estudo da semivida plaquetária com crómio radioactivo revelou diminuição da semivida. Neste contexto e dadas as alterações descritas, admitiu-se a hipótese de uma púrpura trombocitopénica idiopática tendo a doente tido alta hospitalar após correcção da anemia. Foi medicada com anti-conceptivos orais, ácido fólico e ferro, apresentando à data da alta 100 000/mm<sup>3</sup> plaquetas.

A doente permanece assintomática durante cerca de seis meses, com avaliações regulares em Consulta Externa. Não foi administrado outro tipo de terapêutica face à estabilidade do quadro clínico, sem evidência de discrasia hemorrágica e estabilidade do número de plaquetas.

Seis meses após a alta, a doente é internada por novo episódio de menometrorragias abundantes, acompanhadas de cansaço fácil, astenia e sensação de lipotímia. Ao exame objectivo não apresentava outras alterações para além das descritas anteriormente. Analiticamente, o valor de hemoglobina era de 4,5 g/dl, e as plaquetas de 82 000 /mm<sup>3</sup>, pelo que inicia, para além de suporte transfusional, tratamento com imunoglobulina endovenosa e corticoterapia com prednisolona na dose de 1,5 mg/kg/dia. Durante o internamento, apesar da terapêutica instituída, mantém evidência de menorragias com necessidade de suporte transfusional. Os valores de plaquetas oscilaram entre 67 000 e 90 000/mm<sup>3</sup>.

Perante este quadro clínico foi alargada a investigação etiológica, tendo a doente realizado novo esfregaço de sangue periférico com coloração de Wright, que revelou

plaquetas grandes, cinzentas e hipogranulares. Face a estes novos dados do esfregaço periférico foi efectuado o estudo da agregação plaquetária, que revelou agregação normal com o ADP e diminuída com o colagénio. O estudo dos marcadores de activação plaquetária mostrou que a razão entre a  $\beta$ -tromboglobulina e o factor plaquetario 4 era superior a quatro. Estes achados eram sugestivos de alteração da activação plaquetária. Procedeu-se, por isso, ao estudo morfológico das plaquetas por microscopia electrónica, que demonstrou plaquetas de diâmetro médio com cerca de 3,5  $\mu$ m, que mantinham forma discoide, apresentavam numerosos vacuolos electron-lucentes e um sistema canalicular aberto e muito desenvolvido; não sendo observados grânulos  $\alpha$  e corpos densos, assim como ausência de eventuais alterações morfológicas noutras linhagens celulares. A imunofenotipagem de sangue periférico não revelou a presença de alterações em todas as linhagens celulares. Estes achados eram compatíveis com o diagnóstico de Síndrome da Plaqueta Cinzenta (Figuras 1 e 2).

A doente teve alta referenciada a consulta Hospitalar de Medicina Interna.

No ambulatório foi efectuado o estudo familiar. Os pais apresentavam plaquetas em número e morfologia normal; contudo o pai apresentava tempo de hemorragia prolongado. O estudo hematológico da irmã revelava discreta trombocitopénia, com plaquetas hipogranulares e cinzentas idênticas às da doente. Foi efectuada microscopia electrónica, que confirmou tratar-se também de um Síndrome da Plaqueta Cinzenta.

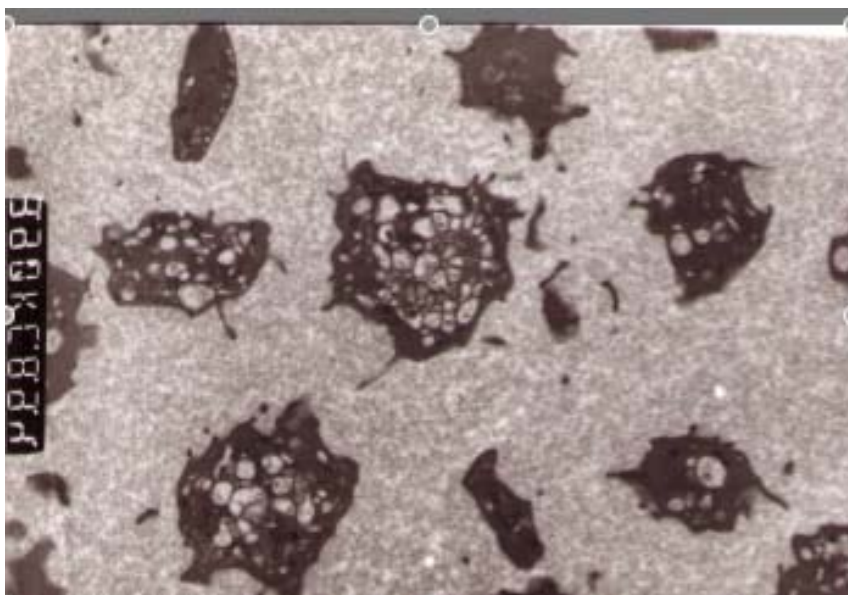


Fig. 1 – Microscopia electrónica de plaquetas em esfregaço de sangue periférico: Observam-se plaquetas de diâmetro médio com cerca de 3,5  $\mu$ m com forma discoide, observando-se no seu interior numerosos vacuolos electron-lucentes

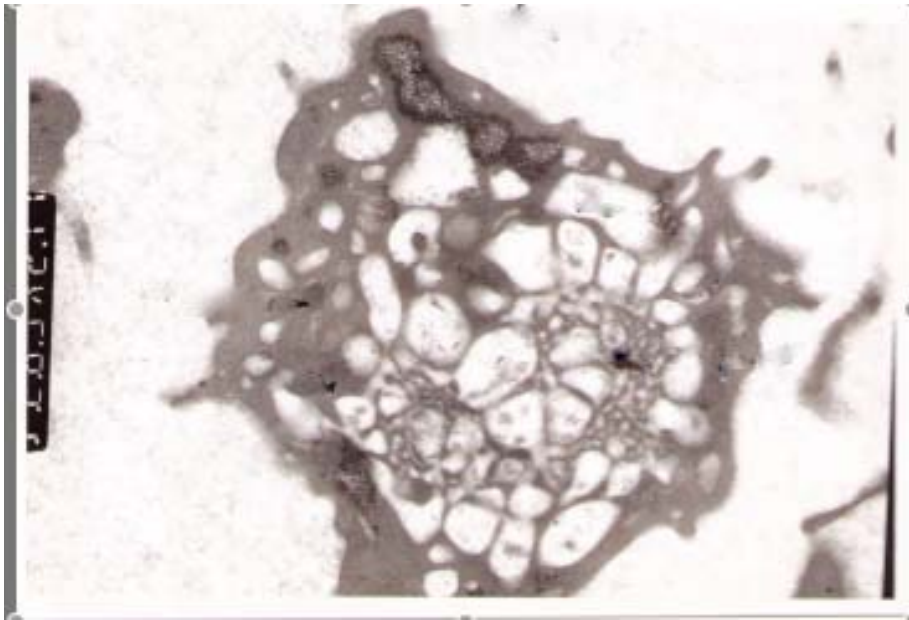


Fig. 2 – Microscopia electrónica de plaquetas em esfregaço de sangue periférico (ampliada): Observam-se plaqueta de diâmetro médio com cerca de 3,5 µm com forma discoide, observando-se no seu interior numerosos vacuolos electron-lucentes e um sistema canalicular aberto e muito desenvolvido; não sendo observados grânulos-alfa e corpos densos

## DISCUSSÃO

Os grânulos  $\alpha$  das plaquetas contêm proteínas que são libertadas durante o processo de hemostase<sup>16</sup>. A suspeita diagnóstica de Síndrome da Plaqueta Cinzenta deve-se à presença de plaquetas grandes e cinzentas no esfregaço, sendo o diagnóstico definitivo realizado por microscopia electrónica através da quase ausência de grânulos  $\alpha$  nas plaquetas e seus precursores<sup>17</sup>. A razão para o défice de grânulos alfa nestes doentes não é bem conhecida, defendendo alguns autores que a deficiência primária seja devida a uma alteração no gene que regula a síntese proteica dos constituintes dos grânulos  $\alpha$ , ou a défice no componente fosfolipídico responsável pelo agrupamento dos seus constituintes<sup>9</sup>. Não foi ainda identificado o gene responsável por esta síndrome.

A Síndrome da Plaqueta Cinzenta apresenta um grupo heterogéneo de manifestações, estando descritos na literatura doentes cujo quadro clínico varia de discreta trombocitopenia assintomática a discrasias com importante repercussão hemodinâmica<sup>18</sup>.

A Síndrome da Plaqueta Cinzenta descrito no presente artigo é o segundo caso clínico português descrito na literatura até à data<sup>2</sup>.

No caso acima descrito, a doente apresentava discrasia hemorrágica com necessidade de suporte transfusional e de anticoncepção oral de forma a limitar as menorragias. O agravamento da discrasia hemorrágica nesta doente este-

ve associada à utilização de anti-inflamatórios não esteróides, que potenciam a deficientemente agregação plaquetária já existente, como foi demonstrado pelo prolongamento das provas de agregação plaquetária com o colagénio.

O diagnóstico diferencial com outras entidades, nomeadamente distúrbios mieloproliferativos e doenças autoimunes foi considerado; no entanto, os achados do mielograma e o estudo de auto imunidade normal afastaram estas hipóteses diagnósticas.

A púrpura trombocitopénica autoimune foi também um diagnóstico considerado, mas a inexistência de anticorpos antiplaquetários e a ausência

de melhoria com corticoterapia e terapêutica com imunoglobulina tornaram este diagnóstico menos provável.

O diagnóstico de Síndrome de Plaqueta Cinzenta derivou da morfologia característica das plaquetas neste síndrome, confirmado por microscopia electrónica.

Tratando-se de uma doença hereditária, pensamos que o padrão de transmissão nesta família seja autossómico dominante com penetrância variável, já que o pai e ambas as filhas se encontram afectados.

O follow-up destes doentes consiste no suporte transfusional com plaquetas, quando submetidos a um stress hemostático<sup>18</sup>.

A utilização de acetato de desmopressina na dose de 0,3 a 0,4 g/kg parece estar associado a uma maior libertação do factor de von Willebrand dos locais do endotélio onde este se encontra armazenado, diminuindo, desta forma, o tempo de hemorragia<sup>11,19</sup>. O mecanismo de acção deste fármaco nas doenças com alteração da função plaquetária é incerto, havendo contudo bons resultados na doença de von Willebrand.

## CONCLUSÃO

Num doente com trombocitopenia, o esfregaço de sangue periférico é essencial e, por vezes, diagnóstico. A Síndrome da plaqueta cinzenta é uma doença rara, que não deve ser desvalorizada em doentes com trombocitopenia. A suspeição deste diagnóstico assenta nas alterações do

esfregação de sangue periférico, sendo confirmada, pela microscopia electrónica.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração prestada por Moura Nunes do serviço de Patologia Clínica do Instituto Português de Oncologia de Lisboa na interpretação e disponibilização das fotografias de microscopia electrónica.

## BIBLIOGRAFIA

1. RACCUGLIA G: Gray platelet syndrome. A variety of qualitative platelet disorder. *Am J Med* 1971;51(6):818-828
2. BARREIRA R, MOURA NUNES J, PARREIRA A., CRESPO F: A sporadic case of gray platelet syndrome, in XIX International International Society of Thrombosis and Hemostasis Congress. *J Thromb Haemost* Birmingham 2003
3. CRAMER E.M et al: Gray platelet syndrome: immunoelectron microscopic localization of fibrinogen and von Willebrand factor in platelets and megakaryocytes. *Blood* 1985;66(6):1309-16
4. WHITE JG: Ultrastructural studies of the gray platelet syndrome. *Am J Pathol* 1979;95(2):445-462
5. LEVY-TOLEDANO S et al: Gray platelet syndrome: alpha-granule deficiency. Its influence on platelet function. *J Lab Clin Med* 1981;98(6):831-848
6. MORI K, SUZUKI S, SUGAI K: Electron microscopic and functional studies on platelets in gray platelet syndrome. *Tohoku J Exp Med* 1984;143(3):261-287
7. MORI K et al: Morphological changes of platelets during the process of platelet aggregation in gray platelet syndrome. *Tohoku J Exp Med* 1986;149(4):425-436
8. BRETON-GORIUS J et al: Defective alpha-granule production in megakaryocytes from gray platelet syndrome: ultrastructural studies of bone marrow cells and megakaryocytes growing in culture from blood precursors. *Am J Pathol* 1981;102(1):10-9
9. GERRARD JM et al: *Biochemical studies of two patients with the gray platelet syndrome. Selective deficiency of platelet alpha granules.* *J Clin Invest* 1980;66(1):102-9
10. GOOTENBERG JE et al: Severe hemorrhage in a patient with gray platelet syndrome. *J Pediatr* 1986;109(6):1017-9
11. KOHLER M et al: Gray platelet syndrome: selective alpha-granule deficiency and thrombocytopenia due to increased platelet turnover. *Blut* 1985;50(6):331-340
12. JANTUNEN E et al: Gray platelet syndrome with splenomegaly and signs of extramedullary hematopoiesis: a case report with review of the literature. *Am J Hematol* 1994;46(3):218-224
13. BERNDT MC et al: Morphological and biochemical confirmation of gray platelet syndrome in two siblings. *Aust N Z J Med* 1983;13(4):387-390
14. CAEN JP et al: Megakaryocytes and myelofibrosis in gray platelet syndrome. *Nouv Rev Fr Hematol* 1987;29(2):109-114
15. COLLIER B: Isolated alpha granule deficiency with slight increase in bone marrow reticulin and possible glycoprotein and/or protease defect. *Thromb Haemost* 1983;50:211
16. HARRISON P, CRAMER EM: Platelet alpha-granules. *Blood Rev* 1993;7(1):52-62
17. HAYWARD CP et al: The storage defects in grey platelet syndrome and alphadelta-storage pool deficiency affect alpha-granule factor V and multimerin storage without altering their proteolytic processing. *Br J Haematol* 2001;113(4):871-7
18. NURDEN AT, NURDEN P: The gray platelet syndrome: clinical spectrum of the disease. *Blood Rev* 2007;21(1):21-36
19. PFUELLER SL et al: Shortening of bleeding time by 1-deamino-8-arginine vasopressin (DDAVP) in the absence of platelet von Willebrand factor in Gray platelet syndrome. *Thromb Haemost* 1987;58(4):1060-3

