

## TRASTORNOS PLAQUETARIOS CUALITATIVOS (I) TROMBOCITOPATIAS CONGENITAS. REVISION

**Gilberto Vizcaíno\* , Manuel León\*\***

*\* Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado 1151. Maracaibo 4001-A. Venezuela. \*\* Servicio de Hematología. Hospital Central. Maracaibo. Venezuela.*

### RESUMEN

Los avances obtenidos en el estudio del comportamiento de las plaquetas durante su participación en la hemostasis, han permitido comprender más profundamente los diferentes mecanismos que intervienen durante la activación plaquetaria; de esta manera, se han llegado a dilucidar los problemas pertinentes de la membrana plaquetaria, donde la ausencia de glicoproteínas es la causa básica de un defecto de adhesión como en el síndrome de Bernard-Soulier o un defecto en la agregación, como ocurre en la tromboastenia de Glanzmann; existiendo todavía mecanismos desconocidos de alteración de membrana como es el caso del pseudo Von Willebrand; un capítulo aparte merece el estudio de la membrana plaquetaria como determinante antigénico y receptor de proteínas plasmáticas. La heterogeneidad en las anormalidades del funcionalismo plaquetario se complica aún más cuando estudiamos los componentes intraplaquetarios, donde el déficit total o parcial de los diferentes gránulos, traduce diversas alteraciones, las cuales se

**agrupan en el síndrome de "deficiencia del compartimiento de almacenamiento" (Storage pool deficiency).**

**Conociendo actualmente la acción de la aspirina en la inhibición de la agregación plaquetaria, existen también entidades congénitas que reflejan un efecto similar al de la aspirina (Aspirin-like defect), debido a una secreción plaquetaria alterada con defecto en la síntesis de prostaglandinas.**

**Finalmente, existen numerosas enfermedades de origen congénito o hereditario que cursan asociadas con alteración en el funcionalismo plaquetario. A pesar de que el progreso en el entendimiento de la fisiología plaquetaria ha sido substancial, todavía existen aspectos por aclarar y continúan estudios tendientes a aportar mayor conocimiento sobre la función plaquetaria normal y patológica.**

Los trastornos plaquetarios constituyen la primera causa de las anomalías de la Hemostasis, tanto en la población general como en la hospitalizada, éstos pueden ser de tipo cuantitativo o cualitativo.

Los trastornos plaquetarios cualitativos representan un importante número de enfermedades heterogéneas, caracterizadas porque, además de su etiología diversa, su mecanismo fisiopatológico es complejo, expresándose éste por grados variables de manifestaciones hemorrágicas o alternativamente de complicaciones trombóticas. Con el propósito de establecer una revisión ordenada de estos trastornos plaquetarios, los clasificaremos en dos grandes grupos: 1) Trombocitopatías Congénitas y 2) Trombocitopatías Adquiridas. En la primera parte de esta revisión comenzaremos a desarrollar los trastornos plaquetarios de orden congénito.

Los trastornos cualitativos de origen congénito son menos frecuentes que los adquiridos. Un defecto funcional plaquetario congénito conduce a la afectación de cualesquiera de los procesos que se suceden en la activación plaquetaria, bien sea, adhesión plaquetaria, agregación plaquetaria, metabolismo de prostaglandinas, secreción del contenido de los gránulos plaquetarios o alteración en la contribución de las plaquetas en el proceso de la coagulación (26, 39, 99, 104).

Para una mejor comprensión de esta revisión, describiremos, en forma somera, la estructura de la plaqueta, su papel fisiológico en la hemostasis,

además de ciertas pruebas de funcionalismo plaquetario que interpretan más a fondo las anomalías plaquetarias.

### I— Estructura de la Plaqueta:

La plaqueta es un elemento forme de la sangre, anucleada y de un tamaño aproximado de 2 micras en estado de inactividad; posee una membrana plaquetaria (MP) con una atmósfera periplaquetaria (AP) a su alrededor que puede contener factores de la coagulación y otros tipos de proteínas (68); dicha membrana está constituida por lípidos (35%) y proteínas (57%); los carbohidratos (8%) están distribuidos formando las glicoproteínas y los glicolípidos. Las glicoproteínas representan un papel primordial en el funcionalismo plaquetario ya que su ausencia traduce un defecto hemostático porque ellas forman parte de los receptores de membrana indispensable en la interacción de las plaquetas entre sí y con la pared vascular (81). La Tabla I resume algunas de las glicoproteínas más

**TABLA I**

**GLICOPROTEINAS (GP) DE PLAQUETAS, PLASMA  
Y PARED VASCULAR QUE INTERVIENEN  
EN LA HEMOSTASIA PRIMARIA**

Glicoproteína	Propiedades	Función hemostática
<b>I. Plaquetas</b>		
GP Ib	25.000 moléculas/plaqueta, 50% carbohidratos, es el mayor contribuidor de carga negativa en la superficie celular. Mayor contenido de Acido siálico de membrana P.M: 170.000	Promueve la adhesión de la plaqueta al sub-endotelio. Sitio de interacción con el FVIII/vWF.
GP IIB-IIIa	Funciona como un complejo heterodímero dependiente de $Ca^{2+}$ en la superficie celular. 50.000 sitios/plaqueta. PM: IIB, 142.000; IIIa, 99.000.	Requerida para la agregación plaquetaria, sitio de interacción con el fibrinógeno.

Glicoproteínas	Proteínas	Función hemostática
<b>II: Plasma</b>		
vWF	Forma parte de la Molécula del F VIII, sintetizado en las células endoteliales de la pared vascular y por megacariocitos, presente en los gránulos alfa de la plaqueta (25% de sus niveles de sangre). Circula en forma de multímeros PM; 200.000 (Subunidad).	Indispensable para la adhesividad plaquetaria al subendotelio.
Fibrinógeno	Sintetizado por el hígado presente en los gránulos alfa (2% de su concentración sanguínea) PM: 340.000	Necesario para la agregación plaquetaria y formación de fibrina.
Fibronectina	Sintetizada por varios tipos de células incluyendo células endoteliales y fibroblastos, presente en los gránulos alfa plaquetarios (0.5% del contenido en sangre) PM: 450.000. Interacciona con fibrinógeno, colágeno y trombospondina. Componente de la matriz fibrilar extracelular.	Posiblemente relacionada con la adhesividad plaquetaria.
Trombospondina	Sintetizada por células endoteliales y fibroblastos. La mayoría se encuentra en los gránulos alfa de la plaqueta (99%). Interacciona con fibronectina, fibrinógeno y colágeno. Componente de la matriz fibrilar extracelular.	Posiblemente relacionada con adhesividad y agregación plaquetaria, interacciona probablemente con la trombina.

Glicoproteína	Propiedades	Función hemostática
III. Pared Vascular Colágeno	Sintetizado por muchos tipos de células incluyendo células endoteliales y fibroblastos. Componente principal de la matriz fibrilar extracelular. PM: 400.000. Interacciona con vWF, fibronectina y trombospondina.	Indispensable en la adhesión plaquetaria. Agente agonista de la agregación plaquetaria.

importantes; existen en la membrana plaquetaria, invaginaciones de la misma que se conoce como sistema canalicular abierto (SCA), sistema éste que conecta el interior de la plaqueta con la superficie. En el citosol está presente el sistema tubular denso (STD) y los microtúbulos (MT); el primero parece ser el mayor sitio de almacenamiento del calcio ( $Ca^{2+}$ ), así como también el de síntesis de prostaglandinas y de tromboxano  $A_2$  (27); de igual manera se ha demostrado en el STD, activación de Adenilato ciclasa y ATPasa, por lo que el metabolismo de los nucleótidos cíclicos está íntimamente ligado a este sistema. Los microtúbulos y microfilamentos (MF) parecen constituir el citoesqueleto de la plaqueta, el cual tiene propiedades de flexibilidad y contractilidad en el proceso de la activación (100), en estos organelos están presente proteínas contráctiles de la plaqueta, tales como la tubulina,  $\alpha$ -actinina, miosina y tropomiosina. Otros organelos presentes en la plaqueta, además de mitocondrias (M) y gránulos de glicógeno (gli) son: a) gránulos densos (GD) que contienen ADP, ATP,  $Ca^{2+}$  serotonina, pirofosfato y, posiblemente, antiplasmina; b) los gránulos alfa (GA) ( $\alpha$ -gránulos) contienen factor plaquetario 4, B-tromboglobulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, trombospondina, fibrinógeno, factor V, factor VIII/vWF, fibronectina, albúmina y ciertos factores quimotácticos, bactericidas y de permeabilidad vascular; c) los lisosomas poseen hidrolasas ácidas y catepsinas D y E; y por último, las peroxisomas que poseen catalasa, cuya función en la plaqueta es poco conocida (68) (Fig. 1).

## II— Función de las plaquetas en la hemostasis:

Hasta hace aproximadamente una década, solo se conocía el papel que jugaban las plaquetas en la intervención de la formación de un coágulo, mediante su activación, al producirse la injuria endotelial y expo-

nerse al subendotelio al flujo vascular, esto se llamó la fase vascular o hemostasia primaria. Actualmente, se sabe que las plaquetas, no solo actúan en el proceso de coagulación, sino que también poseen otras funciones, como la de proteger y estimular la regeneración del endotelio vascular (80); pueden además fagocitar o captar en su interior sustancias, partículas extrañas, bacterias, virus, etc. (8, 53).

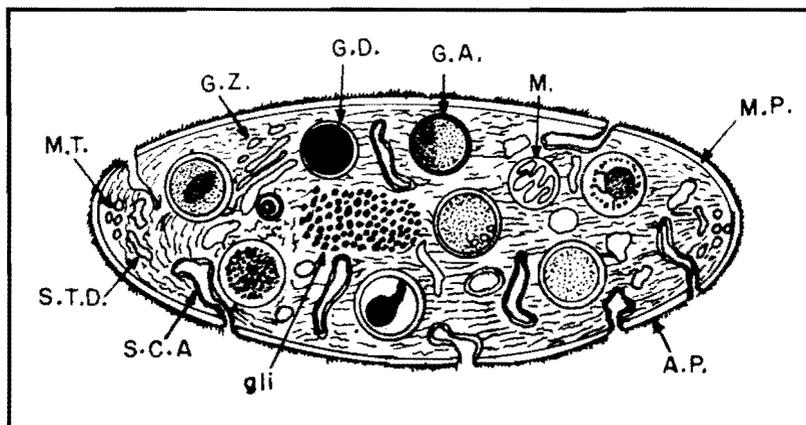


Fig. 1.— Diagrama estructural de la plaqueta (ver explicación en el texto). Nomenclatura: MP, membrana plaquetaria, AP, atmósfera periplaquetaria; MT, microtúbulos; STD, sistema tubular denso, SCA, sistema canalicular abierto; gli, gránulos de glicógeno; GD, gránulos densos; GA, gránulos alfa; M, mitocondria; GZ, zona de golgi.

Como la activación plaquetaria ocurre de manera simultánea con el proceso de la coagulación propiamente dicho, hoy en día se ha hecho más compleja la interpretación de dicha interacción, ya que las plaquetas pueden actuar directa o indirectamente en diversas etapas de la coagulación y ciertos factores de la coagulación, a su vez, regulan o modulan la intensidad del proceso de activación plaquetaria. Brevemente, reseñaremos que el proceso de una hemostasis normal es iniciado in vivo cuando la pared vascular es lesionada y los componentes del tejido conectivo subendotelial (colágeno, microfibrillas) son puestos en contacto con el torrente circulatorio, las plaquetas circulantes son marginadas y se adhieren a los componentes mencionados por un proceso que requiere la presencia de una proteína plasmática, el factor Von Willebrand o Factor VIII/VWF (88).

Posteriormente las plaquetas liberan sustancias con propiedades diversas, almacenadas en su interior (secreción o reacción de liberación); algunas como ADP y serotonina, ayudan en la agregación plaquetaria; esta secreción de sustancias agonistas conjuntamente con la indispensable presencia

de fibrinógeno y cationes divalentes ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y la acción de agentes estimuladores permiten la movilización del calcio hacia el citosol plaquetario con la correspondiente reacción plaquetaria<sup>(81)</sup>. Otros intervienen en el proceso de la coagulación, como el fosfolípido plaquetario (factor plaquetario 3 o Pf3) y el factor antiheparínico (factor plaquetario 4 o Pf4). Por otra parte, la actividad procoagulante de la plaqueta es bien conocida, ya que esta presenta receptores en su membrana para varios factores de la coagulación. La secreción de sustancias intragranulares es facilitada por la síntesis de prostaglandinas y la formación de tromboxano  $\text{A}_2$ , ( $\text{TxA}_2$ ) potente agente agregante y vaso constrictor<sup>(83)</sup> (Fig. 2). Este último efecto es equilibrado por la síntesis de prostaciclina ( $\text{PGI}_2$ ) en la pared vascular, un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria<sup>(65)</sup>. Al mismo tiempo que está ocurriendo la activación plaquetaria se produce la generación de la trombina, la cual puede a su vez activar las plaquetas y, a mayores concentraciones, transformar el fibrinógeno en fibrina. Una vez formado el verdadero coágulo, proveniente tanto de la activación plaquetaria, como de los sistemas extrínseco e intrínseco de la coagulación, interviene la fibrinólisis al transformarse el plasminógeno en plasmina resultando en la eventual disolución del coágulo, la cual también había sido activada al iniciarse el proceso de la coagulación por diversos factores que forman parte de la denominada fase de contacto.

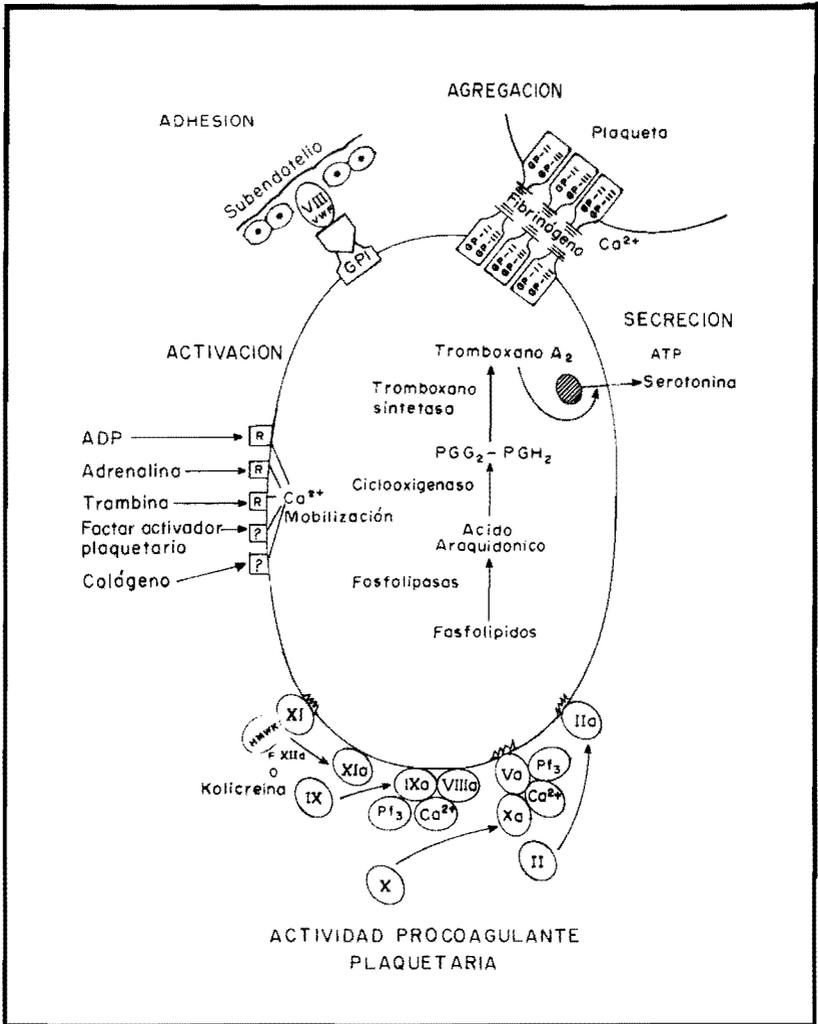
### **III— Funcionalismo plaquetario, nuevas técnicas:**

Aparte de los ya conocidos procedimientos que contribuyen a investigar un defecto plaquetario, bien sea cuantitativo o cualitativo, tales como el tiempo de sangría, la retracción del coágulo, la disponibilidad del fosfolípido plaquetario y el conteo plaquetario, existen otras pruebas que pueden ser de valor en la interpretación de un defecto plaquetario, a saber:

- 1) Determinación de la liberación de proteínas intraplaquetarias;
- 2) Medición de adhesividad y agregación plaquetaria;
- 3) Cinética plaquetaria;
- 4) Actividad coagulante de las plaquetas y
- 5) Estudio plaquetario ultraestructural y tamaño plaquetario.

#### **1— Determinación de la liberación de proteínas intraplaquetarias:**

Moore y colaboradores demostraron en 1975 la presencia de dos proteínas plaquetarias, el factor plaquetario 4 y la B-tromboglobulina, las cuales eran secretadas durante la "reacción de liberación" de la activación plaquetaria, estas determinaciones se han hecho asequibles con el advenimiento del radioinmunoanálisis. Aunque aún no está bien definido cuál



**Fig. 2.**— Representación esquemática de las reacciones plaquetarias normales. La adhesión de las plaquetas al subendotelio es mediada por el F VIII/vWF plasmático y el complejo de glicoproteína I de la membrana. La interacción de agentes inductores como ADP, adrenalina, trombina, factor activador plaquetario y colágeno con receptores específicos de la membrana conduce a la movilización del calcio hacia el citosol con la consiguiente activación plaquetaria. La agregación plaquetaria necesita normalmente la presencia de fibrinógeno y calcio que interaccionan con el complejo de glicoproteína IIb-IIIa de la membrana plaquetaria. La secreción o "reacción de liberación" de los constituyentes granulares (ADP - serotonina, etc) requiere de la formación de tromboxano A<sub>2</sub> a través de los fosfolípidos que van a transformarse en ácido araquidónico para la generación de prostaglandinas. La actividad procoagulante plaquetaria se refiere a la contribución de las plaquetas en la activación del sistema intrínseco de la coagulación a través de receptores de membrana para algunos factores plasmáticos bien sea en la fase de contacto o en la vía común de la coagulación ó en la disponibilidad del factor plaquetario 3.

es el papel in vivo que juegan estas dos proteínas; se sabe que son un indicador real de la reacción de liberación plaquetaria in vivo y que puede reflejar, por ende, activación plaquetaria (66, 67).

Otras sustancias plaquetarias que pueden ser medidas in vitro mediante inducción de la reacción de liberación son: la serotonina y el ADP.

## 2— Adhesividad y agregación plaquetaria:

La medida de adhesividad plaquetaria puede ser hecha in vitro, observando la retención plaquetaria a su paso por una columna con perlas de vidrio, siendo un aporte valioso en el estudio, tanto de defecto plaquetario congénito o adquirido, como de fenómenos tromboembólicos. La agregación plaquetaria in vitro ha sido ampliamente estudiada investigando la fisiología, farmacología, y patología de las plaquetas, es de un ilimitado valor en el estudio de problemas plaquetarios cualitativos y, a pesar que pueden influir diversas variables, se considera un método muy confiable en el diagnóstico de defectos funcionales plaquetarios. Aparte de la observación de la agregación plaquetaria con los agentes inductores más comunes (ADP, epinefrina, colágeno, trombina, fibrinógeno y arquidonato de sodio), es posible detectar agregación espontánea al colocar las plaquetas bajo agitación constante, siendo esto un marcador predictivo o de diagnóstico en estados tromboembólicos. También es posible medir el cofactor ristocetina (Factor VIII R: RCoF) adicionando Ristocetina a una suspensión de plaquetas normales fijadas en formalina, plasma en diluciones sucesivas y midiendo la agregación obtenida (19, 106).

## 3— Medición de sobrevida plaquetaria:

La sobrevida plaquetaria puede ser medida por dos tipos de métodos: isotópicos y no isotópicos. De los primeros el más usado es el Cromo<sup>51</sup> (Cr<sup>51</sup>) el cual, además del inconveniente que presenta un radionucleido, requiere gran cantidad de sangre y se ha descrito alteración plaquetaria funcional, debido al cromato de sodio. Otro isótopo recientemente introducido es el Indio<sup>111</sup> (In<sup>111</sup>), es superior sobre el Cr<sup>51</sup> por no alterar el funcionalismo plaquetario y es posible detectar con él, además de la sobrevida plaquetaria, procesos tromboembólicos venosos y áreas de daño arterial en la íntima.

El método no isotópico, introducido por Stuart y col (85), es capaz de medir la sobrevida plaquetaria aprovechando la acción inhibitoria de la aspirina sobre la enzima ciclooxygenasa plaquetaria, la cual es irreversible, es decir, perdura hasta que la plaqueta envejece y muere, de este modo midiendo los niveles de un catabolito de la síntesis de prostaglandinas, el Malonildialdehído (MDA), es posible detectar la recuperación de

los niveles de MDA después de la administración de una dosis de ASA, conociendo así mismo el T1/2 plaquetario.

#### 4— Actividad coagulante de las plaquetas:

Además de la ya conocida participación del fosfolípido plaquetario (Pf3) en el proceso de la coagulación (40), Walsh (90) ha publicado, que las plaquetas intervienen directamente en la generación de la trombina, lo cual es de inestimable valor en el diagnóstico de hipercoagulabilidad. Estas pruebas incluyen actividad de la fase de contacto, actividad coagulante inducida por colágeno y activación del factor X por las plaquetas (91).

#### 5— Microscopía electrónica y tamaño plaquetario:

La microscopía electrónica es útil para establecer una morfología plaquetaria y observar cambios y diferencias en su estructura celular, tales como disminución o ausencia de gránulos, alteraciones del complejo de membrana, etc. Las variaciones del tamaño plaquetario, bien sea la observación de megatrombocitos o microtrombocitos, puede ser un hallazgo común en trombocitopatías. Karpatkin sugiere una diferencia metabólica y funcional que implica la existencia de plaquetas jóvenes y viejas (47, 48), siendo probable que esto refleje el estado de la megacariocitopoyesis y del recambio plaquetario.

### TROMBOCITOPATIAS CONGENITAS

Una clasificación conveniente de este grupo de defecto plaquetario es, la que los agrupa de acuerdo al sitio donde reside la anomalía, en este caso tendremos: I) Defectos de la membrana plaquetaria y II) Defectos de componentes intracelulares (Tabla II). Los defectos de la membrana plaquetaria pueden dar como resultado: alteración en la adhesión, agregación o en la actividad procoagulante de las plaquetas, mientras que los defectos intraplaquetarios cursan con problemas en la secreción del contenido granular, determinando anomalía en la reacción de liberación (26). La tabla III describe las características más resaltantes de las principales trombocitopatías congénitas.

#### I— DEFECTOS EN LA MEMBRANA PLAQUETARIA

##### 1— Tromboastenia de Glanzmann:

Este trastorno consiste en un desorden funcional plaquetario, donde existe una retracción del coágulo defectuosa y tiempo de sangría alargado,

## TABLA II

### TRASTORNOS CONGENITOS DE LA FUNCION PLAQUETARIA CLASIFICACION

---

#### I – DEFECTOS EN LA MEMBRANA PLAQUETARIA

1. Tromboastenia de Glanzmann
2. Síndrome de Bernard-Soulier
3. Deficiencia de factor plaquetario 3
4. Pseudo. Von Willebrand

#### II – ANORMALIDADES INTRACELULARES PLAQUETARIAS

1. Deficiencia de gránulos densos
  - 1a. Idiopática
  - 1b. Síndrome de Hermansky-Pudlak
  - 1c. Síndrome de Wiskott-Aldrich
  - 1d. Síndrome de Chediak-Higashi
2. Deficiencia de gránulos alfa
  - 2a. Síndrome de plaquetas grises
3. Deficiencia combinada de gránulos densos y alfa
4. Defecto en la síntesis de prostaglandinas
  - 4a. Deficiencia de ciclooxigenasa
  - 4b. Deficiencia de tromboxano sintetasa

#### III – MISCELANEOS

1. Síndrome de Ehlers-Danlos
  2. Osteogénesis imperfecta
  3. Anomalía de May-Hegglin
  4. Síndrome de Allport
  5. Síndrome TAR
  6. Síndrome de Down
  7. Defecto en la movilización del  $Ca^{2+}$
- 

asociado a un conteo plaquetario normal. Se hereda con carácter autosómico recesivo. Caen en 1972, divide la tromboastenia en tipo I y II, según el nivel de fibrinógeno plaquetario que presentan, siendo la primera donde el defecto es más pronunciado (4). Los hallazgos de laboratorio revelan que las plaquetas tromboasténicas no agregan con ninguno de los agentes inductores, excepto ristocetina y factor VIII bovino (9). Se ha notado que con estos últimos agentes estimuladores ocurre consumo de ATP, formación de pseudópodos, liberación de ADP, degranulación, síntesis de pros-

**TABLA III**  
**TROMBOCITOPATIAS CONGENITAS**

Enfermedad	Defecto molecular	Defecto funcional	Criterios diagnósticos
I. Defectos en la membrana plaquetaria Tromboastenia de glanzmann	Deficiencia de GP IIb - IIIa	Ausencia de agregación causada por defecto de unión del fibrinógeno a la superficie plaquetaria.	Contaje plaquetario normal, tiempo de sangría alargado, retracción del coágulo nula y agregación anormal a los inductores comunes excepto ristocetina.
Síndrome de Bernard-Soulier	Deficiencia de GP I, V y IX	Disminución de la adhesividad plaquetaria causada por la carencia de GPIb el cual es el receptor para el factor VIII/vWF.	Trombocitopenia moderada, tiempo de sangría alargado, plaquetas gigantes y disminución de la agregación con ristocetina no corregida por adición de F VIII/vWF.
Deficiencia de Factor plaquetario 3.	Deficiencia de FP <sub>3</sub>	Disminución del número de receptores de membrana para el factor V y en consecuencia defecto de enlace con el Factor X <sub>a</sub> .	Disponibilidad del FP <sub>3</sub> alterada. Actividad coagulante plaquetaria disminuida.

Enfermedad	Defecto molecular	Defecto funcional	Criterios diagnóstico
Pseudo-Von Willebrand	Desconocido	Aumento de la afinidad plaquetaria por el F VIII/vWF con deficiencia plasmáticas de multímeros de alto peso molecular causando disminución de la adhesividad plaquetaria.	Trombocitopenia, tiempo de sangría alargado, agregación con ristocetina aumentada, deficiencia en plasma de multímeros de alto peso molecular.
<b>II. Anormalidades Intracelulares Plaquetarias</b>			
Síndrome de deficiencia de gránulos densos	Ausencia o disminución de gránulos densos y de su contenido.	Disminución de las reacciones dependientes de ADP.	Contaje plaquetario normal, morfología normal, tiempo de sangría usualmente prolongado, ausencia de 2a. fase de agregación con ADP y colágeno.
Síndrome de plaquetas grises	Ausencia o disminución de gránulos alfa y su contenido.	Deficiencia de proteínas intraplaquetarias que promueven la coagulación, defecto en la adhesión y agregación.	Trombocitopenia moderada, plaquetas grandes. Tiempo de sangría ligeramente prolongado, plaquetas agranulares, agregación anormal con colágeno y trombina.
Defecto en la síntesis de prostaglandinas	Deficiencia de ciclooxigenasa o de Tromboxano sintetasa.	Anormalidades específicas dependientes de la reacción de liberación.	Contaje y morfología plaquetaria normal, tiempo de sangría prolongado, agregación anormal con ADP, colágeno y ácido araquidónico.

taglandinas y liberación de serotonina (58, 101). Se conoce que la causa básica del trastorno funcional es una alteración en el enlace de fibrinógeno a la plaqueta, el cual es necesario para que ésta se agregue necesitando una buena concentración de calcio. Nurden y Caen en 1974 (70), describieron una anomalía específica en la membrana de las plaquetas tromboasténicas y llegaron a la conclusión que el defecto caracterizado por la ausencia del complejo de glicoproteína IIb-IIIa, era el responsable de que el fibrinógeno no se fijara a la membrana, porque el mencionado complejo sirve como su receptor; este defecto también ha sido caracterizado por evidencia inmunológica (38). Una demostración que apoya lo anteriormente dicho es, que IgG obtenida de pacientes tromboasténicos politransfundidos, puede interactuar específicamente con la glicoproteína IIb de plaquetas normales (16, 54) y a su vez, inhibir retracción de coágulo y agregación de esas plaquetas. Existen recientes publicaciones donde hacen referencia a la presencia de otros defectos en las plaquetas tromboasténicas, tales como déficit de  $\alpha$ -actinina (28), ausencia del aloantígeno específico plaquetario P1<sup>AI</sup> (51), disponibilidad reducida del Fp3 (35), deficiencia del receptor para lectinas en agregación inducida por trombina (24, 50) y también se ha reportado déficit de glutatión reductasa y glutatión peroxidasa (49), cuyo papel en este caso no ha sido determinado. Actualmente es posible detectar pacientes heterocigotos mediante el uso de electroforesis en poliacrilamida (105). La tabla IV recoge algunos hallazgos significativos de esta enfermedad.

#### TABLA IV

##### HALLAZGOS MAS SIGNIFICATIVOS EN TROMBOASTENIA DE GLANZMANN

- 
- Tiempo de sangría alargado
  - Ausencia de agregación plaquetaria con ADP, epinefrina, colágeno, trombina y araquidónato
  - Retracción del coágulo nula
  - Ausencia o disminución del complejo de glicoproteína de membrana IIb - IIIa
  - Disminución del antígeno plaquetario P1<sup>AI</sup>
  - Ausencia de receptores para fibrinógeno
- 

#### 2- Síndrome de Bernard-Soulier:

Este desorden hemorrágico familiar fue descrito por Bernard y Soulier en 1948 y se denominó también Síndrome de Plaquetas Gigantes, por la

presencia de plaquetas de gran tamaño en sangre periférica. El carácter hereditario es autosómico recesivo. Los hallazgos de laboratorio más comunes son, un tiempo de sangría alargado, el contejo plaquetario puede estar normal o moderadamente disminuido y el 80% de las plaquetas son mayores de 2.5u de diámetro, además la sobrevida plaquetaria está acortada y la adhesión al subendotelio está disminuída (93). Se han descrito varios tipos de defecto funcional en el Síndrome de Bernard-Soulier, las plaquetas no se agregan al ser estimuladas por ristocetina (5, 44), tal como sucede en la enfermedad de Von Willebrand, pero responden al resto de los agentes agregantes. En contraste con la enfermedad de Von Willebrand, los pacientes con Bernard-Soulier presentan niveles de F VIII: Ag y F VIII: RCoF normales, más aún, estas plaquetas no agregan con factor VIII bovino (93). La patogénesis de este síndrome estriba en un defecto intrínseco plaquetario localizado a nivel del complejo de glicoproteína I de la membrana plaquetaria (6), de esta glicoproteína las subunidades Ib y Is (glicocalicina) están disminuídas, además de las glicoproteínas V y IX cuyo significado es aún desconocido (26), esto también puede explicar la reducción en el contenido de ácido siálico en la membrana (35), ya que este compuesto está presente en apreciable cantidad en las dos primeras glicoproteínas mencionadas. Por la demostración de la presencia de un aloanticuerpo tipo IgG, obtenido de un paciente con Bernard-Soulier politransfundido, el cual puede inhibir la agregación plaquetaria con ristocetina y la adhesividad plaquetaria al subendotelio, se pudo comprobar la importancia del complejo de glicoproteína I (17, 87); esta afirmación sugiere que el factor VIII/factor Von Willebrand y el complejo de glicoproteína I, están relacionados con la respuesta plaquetaria a ristocetina (106) y en la adhesión de plaquetas al subendotelio; esta evidencia indica que el receptor para el factor VIII/factor Von Willebrand en la membrana plaquetaria, es alguno de los componentes del complejo de glicoproteínas I (64). Otros defectos encontrados en las plaquetas del síndrome de Bernard-Soulier son alteraciones morfológicas, caracterizadas por un sistema canalicular abierto dilatado (plaquetas de aspecto de "queso suizo") (57), alteración en el enlace con la trombina (45), disminución de actividad procoagulante (92) y la ausencia de receptores en la membrana plaquetaria para anticuerpos dependientes de drogas (52). La forma heterocigota de este síndrome puede algunas veces sospecharse por la presencia de plaquetas de gran tamaño en sangre periférica pero el contejo plaquetario y la función plaquetaria pueden ser normales. Algunos de los hallazgos más resaltantes de este síndrome son mostrados en la tabla V.

### **3— Deficiencia de factor plaquetario 3:**

La deficiencia aislada del factor plaquetario 3, como consecuencia de una alteración de la membrana plaquetaria, fue observada por Weiss y co-

laboradores (94) en un paciente con manifestaciones hemorrágicas severas y también por Minkoff y colaboradores (63). La causa de este defecto fue atribuida a una disminución en el número de receptores de membrana para el factor V, resultando en una alteración del enlace con el factor Xa (60). Estos estudios sugieren una relación estrecha entre el PF<sub>3</sub> y los factores Xa y V, a nivel de los receptores específicos de la membrana.

## TABLA V

### HALLAZGOS MAS SIGNIFICATIVOS EN EL SINDROME DE BERNARD-SOULIER

- 
- Tiempo de sangría alargado
  - Trombocitopenia
  - Plaquetas gigantes
  - Ausencia de agregación con ristocetina
  - Ausencia o disminución del complejo de glicoproteína I en la membrana (Ib - Is)
  - Disminución de ácido siálico de la membrana
  - Disminución de la adhesividad plaquetaria
  - Anormalidades morfológicas: plaquetas de aspecto de "queso suizo"
  - No responde a la agregación inducida por factor VIII bovino
- 

#### 4- Enfermedad Pseudo-Von Willebrand:

Es una enfermedad hemorrágica recientemente descrita cuyos hallazgos clínicos y de laboratorio son similares a la enfermedad de Von Willebrand con la diferencia de que existen niveles del factor plaquetario de Von Willebrand dentro de límites normales (26). La enfermedad es debida aparentemente a un defecto intrínseco de la membrana plaquetaria con un patrón de multímeros para el factor Von Willebrand similar al tipo II de esta enfermedad, de allí el término pseudo-Von Willebrand ó Von Willebrand tipo plaquetario. Los multímeros de alto peso molecular del factor Von Willebrand que tienen una gran afinidad por las plaquetas en este caso son adsorbidos por ella y depletados del plasma, de allí que las plaquetas pueden aglutinarse directamente sin la participación de la ristocetina (61). La disminución de la adhesión de las plaquetas al subendotelio observada en esta enfermedad puede ser debida a la disminución en plasma de estos multímeros de alto peso molecular. Al mismo tiempo ésta enfermedad puede cursar con trombocitopenia ligera o moderada. Se desconoce la anomalía molecular en la membrana plaquetaria pero se sabe que el

número de receptores para factor Von Willebrand en la membrana está aumentado. No se recomienda el tratamiento con crioprecipitado para esta enfermedad porque puede conllevar el riesgo de trombocitopenia severa y/o trombosis.

## II— ANORMALIDADES PLAQUETARIAS INTRACELULARES

### 1— Deficiencias de gránulos densos.

#### 1a. Deficiencia idiopática de gránulos densos:

La diferencia en el compartimiento de almacenamiento plaquetario (Storage pool deficiency), en el caso de gránulos densos, puede ser puesta de manifiesto por estudios al microscopio electrónico (96) o por microscopía de fluorescencia en plaquetas tratadas con mepacrina (78), de igual modo puede inferirse indirectamente una deficiencia al cuantificar sus componentes: nucleótidos de adenina, serotonina o calcio. Recientemente Weiss ha propuesto una clasificación basada en las diferentes deficiencias de los gránulos intraplaquetarios, de este modo  $\delta$ -SPD significa deficiencia de gránulos densos,  $\alpha$ -SPD, deficiencia de gránulos alfa y  $\alpha$ - $\delta$ -SPD, deficiencia combinada (95).

Existe una deficiencia aislada de gránulos densos y de su contenido, en ausencia de otras anomalías fenotípicas, la cual causa manifestaciones hemorrágicas leves o moderadas. Estudios recientes indican que, mientras la agregación inducida por ADP, epinefrina y colágeno está usualmente disminuida, la agregación plaquetaria inducida por araquidonato es normal (62). Esta observación supone que la secreción de los gránulos densos es importante para la segunda fase o "reacción de liberación" de la agregación plaquetaria, pero no es indispensable para el inicio de la agregación plaquetaria, pudiendo ésta manifestarse por otras vías, entre las cuales se menciona la formación de endoperóxidos de las prostaglandinas (58). Lo dicho anteriormente, puede tomarse como una prueba para descartar o identificar pacientes con deficiencia idiopática de gránulos densos. Si se mezclan plaquetas de pacientes deficientes de gránulos densos con igual proporción de plaquetas normales, cuya ciclooxigenasa ha sido bloqueada por aspirina, la función plaquetaria se normalizará, ya que el defecto se corrige mutuamente, aportando las primeras, la enzima y las segundas, los gránulos (29).

En adición a lo mencionado anteriormente, las plaquetas con defecto en el compartimiento de almacenamiento pueden mostrar también disminución de la adhesión al subendotelio (1). Ha sido reportado que el uso de

crioprecipitado puede, temporalmente, aminorar el defecto hemostático en pacientes con deficiencia de gránulos densos, la explicación de esto es desconocida (32).

#### **1b. Síndrome de Hermansky-Pudlak:**

Este síndrome fue descrito por estos autores en el año de 1959 y se manifiesta por la presencia de albinismo oculocutáneo tirosinasa positivo, depósito de pigmento-ceroide en células reticulo-endoteliales y diátesis hemorrágica, caracterizada por un tiempo de sangría prolongado. Estudios más recientes han documentado este síndrome como deficiencia de gránulos densos (42, 95). La herencia es autosómica recesiva y los portadores heterocigotos son fenotípicamente normales, pero pueden demostrar deficiencia de serotonina en sus plaquetas (33). La base bioquímica de este defecto no está bien definida, pero se sugiere que existe un metabolismo defectuoso de fosfolípidos que quizás compromete la liberación de ácido araquidónico y su degradación (77). Este puede ser la explicación del porqué la aspirina puede agravar las manifestaciones hemorrágicas en este síndrome (43). Este trastorno hereditario puede cursar también con fibrosis pulmonar y enfermedad inflamatoria intestinal (colitis granulomatosa) (23, 82).

#### **1c. Síndrome de Wiskott-Aldrich:**

Algunos autores clasifican este síndrome como una trombocitopenia microtrombocítica de herencia ligada al sexo; sin embargo, debido a una disminución en el número de gránulos densos, es incluido como una deficiencia en el compartimiento de almacenamiento (36). Este síndrome se caracteriza además por infecciones recurrentes, debido a deficiencia selectiva de inmunidad celular y humoral, eczema o dermatitis atópica, además de tendencia a desarrollar malignidades de tipo linfocítico, incluyendo reticuloendoteliosis y linfomas. Ocho a diez por ciento de los pacientes con Wiskott-Aldrich desarrollan este tipo de neoplasia y fallecen a edad temprana (25, 86). El hallazgo típico es la presencia de trombocitopenia con microplaquetas, es común también encontrar deficiencia de gránulos densos, aunque existen reportes de deficiencia combinada de gránulos alfa y densos (79). Los niveles de inmunoglobulina A y G están dentro de lo normal o ligeramente elevadas y la IgM es reportada frecuentemente como disminuida, aunque en ciertos estudios resultó normal (79). La sobrevivencia plaquetaria está acortada; también se describe alteración en la población de linfocitos B y T con disminución en los dos grupos de linfocitos (37). La base fisiopatológica del defecto en este síndrome, debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas y de laboratorio es difícil de establecer, sin embargo, se acepta que existe un defecto metabólico, más que ausencia

o disminución de los gránulos intraplaquetarios; se ha descrito que los portadores, para Wiskott-Aldrich, presentan un defecto de fosforilación oxidativa, que resulta en una completa inhibición de la segunda fase de agregación plaquetaria (39), además de defecto en la estimulación del ciclo del ácido cítrico para producir energía necesaria indispensable para que las plaquetas agreguen o retraigan normalmente (84).

#### **1d. Síndrome de Chediak-Higashi:**

Esta rara enfermedad descrita por Chediak en 1952 y por Higashi en 1954, se caracteriza clínicamente por presentar fotofobia, nistagmus, pseudoalbinismo (cabello grisáceo), susceptibilidad a procesos infecciosos, hepatoesplenomegalia y curso de pronóstico grave con desarrollo en oportunidades de tumores linforeticulares; su tipo de herencia es autosómico recesivo. El hallazgo típico de laboratorio es la presencia de gránulos gigantes en el citoplasma de los leucocitos (cuerpos de inclusión); con respecto a las plaquetas se ha encontrado, en algunos casos, una morfología normal, pero en otros se ha encontrado una severa deficiencia de nucleótidos de adenina y serotonina (102), catalogándose como deficiencia de gránulos densos (59); por otra parte también se ha descrito presencia de gránulos gigantes, similares a los encontrados en los leucocitos, los cuales son fosfatasa ácida positivos (75).

Los estudios actuales en esta enfermedad están orientados hacia el aspecto de inmunodeficiencia que presentan estos pacientes y también si está presente alguna anomalía en la membrana plaquetaria.

### **2— Deficiencia de gránulos alfa.**

#### **2.a. Síndrome de plaquetas grises:**

Raccuglia en 1971 (76), reportó un caso de un niño con historia de hemorragia de larga data y anomalías morfológicas en las plaquetas y megacariocitos, caracterizadas por escasez en su contenido granular y por un peculiar color gris, por lo que se llamó desde entonces "síndrome de plaquetas grises". Algunos casos de esta afección fueron descritos en pacientes con sangramiento leve por Gerrard y colaboradores, y Nurden y colaboradores en 1979 (30, 71). Posteriormente, White (103) reporta un estudio ultraestructural y citoquímico donde muestra ausencia de gránulos alfa y de su contenido (PF4, B-tromboglobulina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, trombospondina, fibrinógeno plaquetario y F VIII/vWF). Esta enfermedad también ha sido demostrada por Libanska como "trombocitopenia trombocitopática hereditaria hipogranular" (55). Estudios recientes encontraron que existe defecto en la agre-

gación plaquetaria a los agentes inductores, como colágeno, trombina, epinefrina y el ionóforo A23187, lo que sugiere que los gránulos alfa juegan un papel importante en la agregación (7, 31). Al mismo tiempo se ha observado déficit de factor V, ocasionando una defectuosa generación de trombina y formación de fibrina, se describe también disminución en la adhesividad plaquetaria, que aunque mayormente, esta depende de la concentración de F VIII/vWF plasmático, es posible que el contenido intraplaquetario de F VIII/vWF sea utilizado para elevar las concentraciones locales necesarias para la adhesividad plaquetaria (26). No ha sido observado cambio en el patrón de glicoproteínas de membrana (71) y los niveles de serotonina y nucleótidos de adenina se encuentran dentro de límites normales.

### 3— Deficiencia combinada de gránulos densos y alfa.

Como se había hecho referencia anteriormente, Weiss y colaboradores (95), proponen la clasificación de  $\alpha\beta$   $\delta$ -SPD (Storage pool deficiency) para aquellos casos donde existe una deficiencia parcial de gránulos alfa y ausencia de gránulos densos,  $\alpha\delta$ -SPD, si la deficiencia de ambos es total. También se ha observado deficiencia de gránulos densos con parcial ausencia de gránulos alfa, contenido anormal de fosfolípidos de membrana y aumento en el peso molecular de la glicoproteína IV de la membrana (46).

### 4— Defecto en la síntesis de prostaglandinas.

En contraste con las deficiencias de gránulos intraplaquetarios, existe en este grupo, un número normal de gránulos y de sus componentes, los cuales no se liberan después de estimulación, o sea, que existe un defecto parcial en la agregación plaquetaria en respuesta a ADP, colágeno o epinefrina. Estas afecciones han sido asociadas a historia de sangrado leve o moderado y posiblemente, son más comunes que las enfermedades por almacenamiento. En vista de que el defecto adquirido, provocado por la ingestión de aspirina, reúne las mismas características de estas anomalías congénitas, tales como: adhesión normal al subendotelio, pero agregación defectuosa inducida por colágeno, ausencia de segunda fase de agregación con ADP ó epinefrina y ausencia total a la agregación inducida por ácido araquidónico, se denominó en principio a este síndrome "defecto parecido a la Aspirina" (98) (Aspirin-like defect). Sin embargo, como actualmente se conoce que la aspirina provoca defecto en la vía del ácido araquidónico y su incapacidad para generar prostaglandinas por inactivación de la ciclooxigenasa, se han encontrado que en unos pocos pacientes que reúnen estos criterios existe una deficiencia congénita de esta enzima (déficit congénito de ciclooxigenasa) (72, 74).

En otros pacientes con hallazgos similares a los anteriores, se encontró un déficit en la tromboxano sintetasa (déficit congénito de tromboxano sintetasa (97). Estos casos aquí descritos pueden ser distinguidos de aquellos con deficiencia de almacenamiento en los gránulos, por la incapacidad de sus plaquetas a responder a la agregación con ácido araquidónico, pero tienen una captación normal de serotonina y el contenido de nucleótidos de adenina es normal. Si se mezclan plaquetas normales con plaquetas de pacientes con defecto enzimático, en defecto se corrige; por el contrario, si en lugar de plaquetas normales se usan plaquetas aspirinadas, el defecto se corregirá solamente si existe un déficit de tromboxano sintetasa (97).

### III— OTRAS ANORMALIDADES CONGENITAS O HEREDITARIAS QUE AFECTAN EL FUNCIONALISMO PLAQUETARIO

Dentro de este grupo heterogéneo se mencionan las denominadas trombocitopenias congénitas; para describir aquellos casos que cursan con trombocitopenia y déficit asociado en el funcionalismo plaquetario, existe una subclasificación donde agrupa estas entidades, según el tamaño plaquetario en, microtrombocíticas y macrotrombocíticas (69); algunas de estas enfermedades ya se han mencionado, como el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de Bernard-Soulier. Otras enfermedades que comprenden este grupo son, entre las microtrombocíticas: el síndrome TAR (trombocitopenia con ausencia de radio) (14), enfermedad autosómica recesiva donde se describe un defecto en el almacenamiento de los gránulos densos. En el grupo de las macrotrombocíticas está, la Anomalia de May-Hegglin, desorden de carácter autosómico dominante, que afecta serie granulocítica y megacariocítica con grandes cuerpos de inclusión (cuerpos de Dohle) en el citoplasma de estas células (56); algunos estudios reportan sobrevida plaquetaria acortada (15) y aumento en la captación de serotonina y del contenido enzimático. El síndrome de Alport, es otra macrotrombocitopatía caracterizada por sordera y nefritis (21), es autosómico dominante y se ha reportado defecto en la agregación inducida por ADP y colágeno (2).

Otras enfermedades que cursan con déficit en la secreción plaquetaria y en asociación con anomalías congénitas, son el síndrome de Ehlers-Danlos, desorden hereditario del tejido conjuntivo (73); así como también se mencionan el síndrome de Marfán y la osteogénesis imperfecta (22, 41). En el síndrome de Down, también se ha descrito anomalía en la captación de serotonina, pero no se describe tendencia hemorrágica (3). Deykin (18), ha descrito defecto en la movilización del  $Ca^{2+}$  intraplaquetario asociado a disminución en la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>. Green y colaboradores presentan un estudio multifamiliar donde observan trombocito-

patía hemorrágica con un complejo de membrana prominente y dilatación del sistema canicular abierto, atribuyendo el defecto funcional a una dificultad para la movilización del  $\text{Ca}^{2+}$  (34). Recientemente se ha descrito un hallazgo morfológico plaquetario similar en una paciente de 13 años de edad, sin antecedentes familiares, encontrándose además presencia de plaquetas gigantes y trombocitopenia, en este caso no se exploró si el defecto funcional es debido a disminución en la movilización del  $\text{Ca}^{2+}$ , porque las características morfológicas de médula ósea (serie megacariocítica) y sangre periférica orientaban hacia un desorden mieloproliferativo (89). Se ha observado también déficit en la agregación plaquetaria en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfatasa (Enfermedad por almacenamiento de glicógeno tipo I) (10, 12). Finalmente se describen casos aislados de hemofilia y trombocitopatía por defecto de secreción (11, 13) y también en asociación con enfermedad de Von Willebrand (20).

## ABSTRACT

**Qualitative platelets disorders. I. Congenital thrombocytopathias. A Review.** Vizcaino G. (Instituto de Investigaciones Clínicas, Apartado 1151, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela), Leon, M. *Invest Clín* 26(1): 51-81, 1985.— Recents advances in the study of platelet function and its role in hemostasis and blood coagulation have conducted to a better understanding of the different mechanisms of platelet activation and its disorders. The congenital platelet membrane defects are basically due to a decrease of the platelet membrane glycoproteins. The most pronounced defects are: the glanzmann's thrombasthenia whose platelets show a deficient aggregation, and the Bernard-Soulier Syndrome whose platelets present an impairment in the adhesion. However, there are some unknown mechanisms of the platelet membrane abnormalities that remain to be clarified as occur in the pseudo von Willebrand or "platelet type" von Willebrand. Storage pool deficiency syndrome comprises a heterogeneous group of patients some of them associated to another phenotypical abnormalities that have a reduced number of granules and decreased amounts of their content. A primary defect in platelet secretion with a normal content of granule-bound substances may be found in the "Aspirin like defect" that resembles the inhibitory aspirin effect in the platelet function. These abnormalities are located in the prostaglandin pathway. Finally, a large category of congenital disorders that have a bleeding tendency due to a platelet disfunction has been described. All of them are characterized by thrombocytopenia and platelet size of variable degree. Studies to define more precisely the platelet physiology and its disorders are in progress.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BAUMGARTNER H.R., TSHOPP T.B., WEISS H.J.: Platelet interaction with collagen fibrils in flowing blood. II. Impaired aggregation and bleeding disorders. *Thromb Haemostas* 37: 17-28, 1977.
- 2- BERHEIM J., DECHEVAUNE M., BRYON P.A., LAGARDE M., COLON S., POZET N., TRAEGER J.: Thrombocitopenia, macrothrombocytopenia, nephritis and deafness. *Am J Med* 61: 145-150, 1976.
- 3- BOULLIN D.J., O'BRIEN R.A.: Abnormalities of 5-hydroxytryptamine uptake and binding by blood platelets from children with Down's Syndrome. *J Physiol* 212: 287-297, 1971.
- 4- CAEN J.P.: Glanzmann thrombastenia. *Clin Haematol* 1: 383-392, 1972.
- 5- CAEN J.P., LEVY-TOLEDANO S., SULTAN Y., BERNARD J.: La dystrophie thrombocytaire hemorrhagique (interaction des plaquettes et du facteur Willebrand) *Nouv Rev Fr Haematol* 13: 595-602, 1973.
- 6- CAEN J.P., NURDEN A.T., LEANNEAUS S., MICHEL H., TOBELEM G., LEVY-TOLEDANO S., SULTAN Y., VALENEI F., BERNARD J.: Bernard-Soulier Syndrome: a new platelet glycoprotein abnormality. *J Lab Clin Med* 87: 586-896, 1976.
- 7- CAEN J.P., LEVY-TOLEDANO S., DUPUY E., FAUVEL F.: Congenital platelet granule deficiency (Gray syndrome) a new model for biochemical and function human platelet organelles relationship. *Blood* 54: 236a, 1979.
- 8- CLAWSON C.C., WHITE J.G.: Platelet interaction with bacteria. *Am J Pathol* 65: 367-371, 1971.
- 9- COOPER H.A., CLEMETSON K.J., LUSCHER E.F.: Human platelet membrane receptor for bovine Von Willebrand factor (platelet aggregation factor): an integral membrane glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 76: 1969-1073, 1979.
- 10- CORBY D.G., PUTNAM C.W., GREENE H.L.: Impaired platelet function in glucose 6-phosphatase deficiency. *J Pediatr* 85: 71-73, 1974.
- 11- CROWELL E.B., EISNER E.V.: Familial association of thrombopathia and antihemophilic factor (AHF, factor VIII) deficiency. *Blood* 40: 227-230, 1972.

- 12- CZAPEK F.E., DEYKIN D., SALZMAN E.W.: Platelet disfunction in glycogen storage disease tipe I. *Blood* 41: 235-237, 1973.
- 13- CHESNEY C., COLMAN R.W., PECHET L.: A syndrome of platelet-release abnormality and mild hemophilia. *Blood* 43: 821-823, 1974.
- 14- DAY H.J., HOLSEM A.: Platelet adenine nucleotide "storage pool deficiency" in thrombocytopenic absent radii syndrome. *JAMA* 211: 1053-1054, 1972.
- 15- DAVIS J.W., WILSON S.J.: Platelet survival in the May-Hegglin Anomaly. *Br J Hematol* 12: 61-66, 1966.
- 16- DEGOS L., DAUTIGNY A., BRONET J.C.: A molecular defect in thromboastenic platelets. *J Clin Invest* 56: 235-240, 1975.
- 17- DEGOS L., TOBELEM G., LETHIELIEUX P.: A molecular defect in platelets from patients with Bernard-Soulier Syndrome. *Blood* 50: 899-903, 1977.
- 18- DEYKIN D., RITTENHOUSE-SIMMONS S., RUSELL F.A.: Impaired  $Ca^{2+}$  mobilization: a possible cause of platelet disfunction. *Clin Res* 21: 503a, 1978.
- 19- DOWLYN S.V., EKERT H.: A comparison of two methods for measurement of Von Willebrand's factor (ristocetin cofactor). *Thromb Haemostasis* 36: 284-285, 1976.
- 20- DOWLYN S.V., MUNTZ R.H., SOUZA S.: Platelet release abnormality associated with a variant of Von Willebrand's disease. *Blood* 47: 256-259, 1976.
- 21- EPSTEIN C.J., SAHUD M.A., PIEL D.F., GOODMAN J.R., BEINFELD M.R., CUSHNER J.H., ABLIN A.R.: Hereditary macrothrombocitopathy, nephritis and deafness. *Am J Med* 52: 299-310, 1972.
- 22- ESTES J.W.: Platelets size and formation in the heritable disorders of connective tissue. *Ann Intern Med* 68: 1237-1249, 1968.
- 23- GARAY S.M., GARDELLA J.E., FAZZINI E.P., GOLDRING R.M.: Hermanski-Pudlak syndrome: pulmonary manifestations of a ceroid storage disorder. *Am J Med* 66: 737-747, 1979.
- 24- GARTNER T.K., WILLIEMS D.C., MIMON F.C., PHILLIPS D.R.: Thrombin-induced platelet aggregation is mediated by a platelet-plasma membrane-bound Lectin. *Science* 200: 1281-1283, 1978.

- 25- GATTY R.A., GOOD R.A.: Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases, *Cancer* 28: 89-94, 1971.
- 26- GEORGE J.N., NURDEN A.T., PHILLIPS D.R.: Molecular defects in interactions of platelets with the vessel wall. *New Eng J Med* 311: 1048-1098, 1984.
- 27- GERRARD J.M., WHITE J.G.: The structure and function of platelet with emphasis of their contractile nature. *Pathobiol Annual* 6: 31-58, 1976.
- 28- GERRARD J.M., SCHOLLMAYER J.V., PHILLIPS D.R., WHITE J.G.: Alpha-actinin deficiency in thromboastenia. Possible identity of a  $\alpha$ -actinin and glycoprotein III. *Am J Pathol* 94: 509-528, 1979.
- 29- GERRARD J.M., WHITE J.G., RAD G.H.R., KRIVITI W., WITKOP C.J.: Labile aggregation stimulating substances (LASS): the factor from storage pool deficient platelets correcting defective aggregation and release of Aspirin-heated normal platelets. *Br J Haematol* 29: 657-665, 1975.
- 30- GERRARD J.M., PHILLIPS D.R., RAD G.H.R., PLOW E.F., WALZ D.S., ROSS H., HARKER L.A., WHITE J.G.: The deficiency of  $\alpha$ -granules and their contents in platelet function: studies of the gray platelet syndrome, a selective deficiency of these organelles. *Blood* 54 (Suppl 1): 241a, 1979.
- 31- GERRARD J.M., PHILLIPS D.R., RAD G.H.R., PLOW E.F., WALZ D.W., ROSS R., HARKER L.A., WHITE J.G.: Biochemical studies of two patients with the gray platelet syndrome. Selective deficiency of platelet alpha granules. *J Clin Invest* 66: 102-109, 1980.
- 32- GERRITSEN S.M., AKKERMAN J.W.N., SIXMA J.J.: Correction of the bleeding time in patients with storage pool deficiency by infusion with cryoprecipitate. *Br J Haematol* 40: 113-160, 1978.
- 33- GERRITSEN S.M., AKKERMAN J.W.N., NIJMEIJER B., SIXMA J.J., WITKOP C.J., WHITE J.: The Hermanski-Pudlak syndrome: evidence for a lowered 5-hydroxitriptamine content in platelets of heterozygotes. *Scand J Hematol* 18: 249-256, 1977.
- 34- GREEN D., TS AD CH., COHEN I., ROSSI E.C.: Hemorrhagic thrombocytopenia associated with dilatation of the platelet membrane complex. *Br J Haematol* 48: 595-600, 1981.
- 35- GROTTUM K.A., SOLUM N.O.: Congenital thrombocytopenia with giant platelets: a defect in the platelet membrane. *Br J Haematol* 16: 277-290, 1969.

- 36- GROTTUM K.A., HOVIGT T., HOLSEM H., ABRAHAMSEN A.F., JERIC M., SEIP M.: Wiskott-Aldrich syndrome: qualitative platelet defects and short platelet survival. *Br J Haematol* 17: 373-388, 1969.
- 37- GUPTA S., GOOD R.A.: Markers of human lymphocyte subpopulations in primary immunodeficiency and lymphoproliferative disorders. *Semin Hematol* 17: 1-9, 1980.
- 38- HAGEN I., NURDEN A.T., BJERRUM O.J., SOLUM N.O., CAEN J.: Immunochemical evidence for protein abnormalities in platelets from patients in platelets from patients with glanzmann's thrombastenia and Bernard-Soulier syndrome. *J Clin Invest* 65: 722-731, 1980.
- 39- HARDISTY R.M., CAEN J.P.: Disorders of platelet function in haemostasis and thrombosis. pp 301-319. Bloom AL, Thomas DP, Eds, New York. Churchill-Livingston, 1981.
- 40- HARDISTY R.M., HUTTON R.A.: Platelet aggregation and the availability of platelet factor 3. *Br J Haematol* 12: 764-776, 1966.
- 41- HATHAWAY W.E., SOLOMONS C.C., OTT J.E.: Platelet function and pyrophosphates in osteogenesis imperfect. *Blood* 39: 500-509, 1972.
- 42- HERMANSKI F., CIESLAR P.: Thrombopathies hereditaires par trouble de liberation. *Nov Rev Fr Hematol* 16: 413-420, 1976.
- 43- HOLSEM H., WEISS H.J.: Further evidence for deficient storage pool of adenine nucleotides in platelets from some patients with thrombocytopatia "storage pool disease". *Blood* 39: 197-209, 1972.
- 44- HOWARD M.A., HUTTON R.A., HARDISTY R.M.: Hereditary giant platelet syndrome: a disorder of a new aspect of platelet function. *Br Med J* 2: 586-588, 1973.
- 45- JAMIENSON G.A., OKAMURA T.: Reduced thrombin binding and aggregation in Bernard-Soulier platelets. *J Clin Invest* 61: 861-864, 1978.
- 46- JAMIENSON G.A., OKAMURA T., FISHBACK B., JOHNSON M.M., EGAN J.J., WEISS H.J.: Platelet membrane glycoproteins in thromboasthenia, Bernard-Soulier syndrome and storage pool disease. *J Lab Clin Med* 93: 652-660, 1979.
- 47- KARPATKIN S.: Heterogeneity of human platelet (1) metabolic and kinetic evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest* 48: 1073-1082, 1969.

- 48- KARPATKIN S.: Heterogeneity of human platelet (II) functional evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest* 48: 1083-1087, 1969.
- 49- KARPATKIN S., WEISS H.J., Deficiency of glutathione peroxidase associated with high levels of glutathione in glanzmann's thromboastenia. *N Eng J Med* 287: 1062-1064, 1972.
- 50- KINLOUGH-RATHBONE R.L., CHAHIL A., PERRY D.W., PACKHAM M.A., MUSTARD J.K.: Effect of aminosugars that block platelet lectin activity on fibrinogen binding to washed rabbit on human platelet. *Thromb Haemostas* 42: 249a, 1979.
- 51- KUNICKI T.J., ASTER R.H.: Selection of the platelet specific alloantigen P1<sup>A1</sup> from platelets in glanzmann's thromboastenia. *J Clin Invest* 61: 1225-1231, 1978.
- 52- KUNICKI T.J., JOHNSON M.M., ASTER R.H.: Absence of the platelet receptors for drug-dependent antibodies in the Bernard-Soulier syndrome. *J Clin Invest* 62: 716-719, 1978.
- 53- KURAMOTO A.: Metabolic basis of platelet phagocytosis. *Biochem Biophys Acta* 201: 471-474, 1978.
- 54- LEVY-TOLEDANO S., TOBELEM G., LEGRAND C.: An acquired IgG antibody occurring in a thromboastenic patient: its effect on normal human platelet function. *Blood* 51: 1065-1070, 1978.
- 55- LIBANSKA J., FALCAO L., GAUTIER A., AMMON J., SPAHR A., VAINER H., CAEN J.P.: Thrombocytopenic thrombocytopenic hypogranular hereditary. *Nov Rev Fr Haematol* 15: 165-182, 1975.
- 56- LUSHER J.M., SCHNEIDER J., MIZUKAMI F., EVANS R.K.: The may-Hegglin anomaly platelet function, ultrastructure and chromosome studied. *Blood* 32: 950-961, 1968.
- 57- MALDONADO J.E., GILCHRIST G.S., BRIDGEN L.P., BOWIE E.J.M.: Ultrastructure of platelet in Bernard-Soulier syndrome. *Mayo Clin Proc* 50: 402-406, 1975.
- 58- MALMSTEN C., KINDAHL H., SAMUELSSON B.: Thromboxane synthesis and the platelet release reaction in Bernard-Soulier syndrome, thromboastenia glanzmann and Hermansky-Pudlak syndrome. *Br J Haematol* 35: 511-520, 1977.
- 59- MEYERS K.M., HOLSEM H., SEACHORD C.I., GORHAM J., PRIEUR D.: Characterization of platelets from mink and cats with the Chediak-Hegashi syndrome. *Thromb Haemostas* 42: 195, 1979.

- 60- MILETICH J.P., KANE W.H., HOFMANN S.L., STANFORD N., MAJERUS P.N.: Deficiency of factor Xa-factor V binding sites on the platelets with a bleeding disorder. *Blood* 54: 1015-1027, 1979.
- 61- MILLER D.L., KUPINSI J.N., CASTELLOR A., RUGGERI Z.M.: Von Willebrand factor binds to platelet and induces aggregation in platelet-type but not type IIB Von Willebrand disease. *J Clin Invest* 72: 1532-1542, 1983.
- 62- MINKES M.S., JO I.S.T., NEEDLEMAN J.H.: Arachidonic acid-induced platelet aggregation independent of ADP release in a patient with a bleeding disorder due to platelet storage pool disease. *Thromb Res* 15: 169-179, 1979.
- 63- MINKOFF M., WU K.K., WALASEK J., LIGHTFOOT B., SMITH-McKEARN C.: Bleeding disorders due to an isolated platelet factor 3. *Arch Intern Med* 140: 366-367, 1980.
- 64- MOAKE J., OLSON J., THROLL J., PETERSON D.: Defective binding of <sup>125</sup>I-Von Willebrand factor (VWF) to Bernard-Soulier platelets. *Blood* 54: 253a, (Abstract) 1979.
- 65- MONCADA S., GRYGLEWSKI R., BUNTING S., VANE J.R.: An enzyme isolated from arteries transform prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 263: 663-665, 1973.
- 66- MOORE S., PEPPER D.S., CASH J.D.: The isolation and characterization of platelet factor 4 released from thrombin aggregated washed human platelets and its dissociation into subunits and the isolation of membrane bound antiheparine activity. *Biochim Biophys Acta* 379: 370-384, 1975.
- 67- MOORE S., PEPPER D.S., CASH J.D.: The isolation and characterization of a platelet specific globuline (B-thromboglobulin) and the detection of anti-urokinase and antiplasmin released form thrombine aggregated washed human platelets. *Biochim Biophys Acta* 379: 360-369, 1975.
- 68- NICHOLS W.L., GERRARD J.M., DIDISHEIM P.: Platelet structure biochemistry and physiology. In: *Recent Avances in Blood Coagulation*, pp 1-3, Poller J. ed, New York, Churchill-Livingston, 1981.
- 69- NICHOLS W.L., DIDISHEIM P., GERRARD J.M.: Qualitative platelet disorders. In: *Recent advances in blood coagulation*, pp 41-80, Poller J. Ed, New York, Churchill-Livingstone, 1981.
- 70- NURDEN A.T., CAEN J.P.: An abnormal platelet glycoprotein pattern in three cases of Glanzmann's thromboastenia. *Br J Haematol* 28: 253-260, 1979.

- 71- NURDEN A.T., RENDU F., KUNICKI T., CAEN J.P.: Characterization of the molecular defects of the platelet of two patients with the gray platelet syndrome. *Blood* 54 (Suppl 1): 254a, 1979.
- 72- NYMAN D., ERICKSSON A.W., LEHMANN W., BLOMBACK M.: Inherited defective platelet aggregation with arachidonate as the main expression of a defective metabolism of arachidonic acid. *Thromb Res* 14: 739-746, 1979.
- 73- ONEL D., ULUTIN S.B., ULUTIN O.N.: Platelet defect in a case of Ehlers-Danlos syndrome. *Acta Haematol* 50: 238-240, 1973.
- 74- PERETI F.I., SMITH J.B., D'ANGELO A., MANNUCI P.M.: The congenital deficiency of platelet thromboxane and vessel wall prostacyclin results in a mild bleeding disorder with thrombotic tendency. *Blood* 54 (Suppl 1): 255a, 1979.
- 75- PARMLEY R.T., POON M.C., CRIST W.M., MOLLUK A.: Giant platelet granules in a child with Chediak-Higashi syndrome. *Am J Hematol* 6: 51-60, 1979.
- 76- RACCUGLIA G.: Gray platelet syndrome: a variety of qualitative platelet disorder. *Am J Med* 51: 818-828, 1971.
- 77- RENDU F., BRETON-GORIUS J., TRUGNAN F., CASTRO-MALASPINA H., ANDRIEU J.M., BEREZIAT G., LEBERT M., CAEN J.P.: Studies on a new variant of the Hermansky-Pudlak syndrome: qualitative ultrastructural and functional abnormalities of the platelet dense bodies associated with phospholipase a defect. *Am J Hematol* 4: 387-399, 1978.
- 78- RENDU F., LEBRET M., NURDEN A., CAEN J.P.: Relationship between mepacrine labeled-dense body-number, platelet capacity to accumulate 14C-5HT and platelet density in the Bernard-Soulier and Hermansky-Pudlak syndromes. *Thromb Haemostas* 42: 694-704, 1979.
- 79- RINCON T., DIEZ-EWALD M.: Síndrome de Wiskott-Aldrich: estudio de una familia. *Invest Clín* 20: 147-161, 1979.
- 80- ROSS R., GLOMSET J., KARUYA B., HARKER L.A.: A platelet dependent serum factor that stimulates the proliferation of arterial smooth muscle cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 71: 1207-1210, 1974.
- 81- SHATTIL S.J., BENNETT J.S.: Platelets and their membranes. In: *Hemostasis physiology and pathology biology*. *Ann Intern Med* 94: 108-118, 1980.

- 82- SHINELLA R.A., GRECO M.A., COBERT B.L., DENMARK L.W., COX R.P.: Hermansky-Pudlak syndrome granulomatous colitis. *Am J Med* 92: 20-23, 1980.
- 83- SMITH J.B.: The prostanoids in hemostasis and thrombosis. *Am J Pathol* 99: 744-750, 1980.
- 84- STEINER M., KURAMOTO A.: Energy metabolism of aggregating platelets. *Semin Hematol* 4: 98-108, 1971.
- 85- STUART M.J., MURPHY S., OSKI F.A.: A simple nonradioisotope technic for the determination of platelet life-span. *N Eng J Med* 292: 1310-1313, 1975.
- 86- TEN BENSER R.W.: The development of malignancy in the course of the Aldrich syndrome. *J Pediatr* 68: 761-763, 1966.
- 87- TOBELEM G., LEVY-TOLEDANO S., NURDEN A.T., DEGOS L., CAEN J.P., MALMSTEN C., KINDAHL H.: Further studies on a specific platelet antibody found in Bernard-Soulier syndrome and its effects on normal platelet function. *Br J Haematol* 41: 427-436, 1979.
- 88- TURITTO V.T., BAUMGARTNER H.R.: Platelet-surface interactions in hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. p 365, Colman RW, Hersk J., Marder VJ, Salzman EW., eds. Philadelphia, JB. Lippincott, 1982.
- 89- VIZCAINO G., DIEZ-EWALD M.: Thrombocytopenic purpura with giant platelet and ultrastructural platelet defects. *Am J Haematol* 15: 89-95, 1983.
- 90- WALSH P.N., ROGERS P.H., MANDER V.J.: The relationship of platelet coagulant activities to venous-thrombosis following hip surgery *Br J Haematol* 32: 421-437, 1976.
- 91- WALSH P.N.: Albumin density gradient separation and washing of platelet and the study of platelet coagulation activities. *Br J Haematol* 22: 205-217, 1972.
- 92- WALSH P.N., MIELLS D.C.B., PARETI F.I., STEWART G.I.: Hereditary giant platelet syndrome: absence of collagen induced coagulant activity and deficiency of factor XI binding to platelets. *Br J Haematol* 29: 639-655, 1975.
- 93- WEISS H.J., TSCHOPP T.B., BAUMGARTNER H.R., LUSMANN I.I., JOHNSON M.M., EGAN J.J.: Decreased adhesion of giant (Bernard-Soulier) platelets to subendotelium. *Am J Med* 57: 920-925, 1974.

- 94- WEISS H.J., VICIC W.L., LAGES B.A., ROGERS J.: Isolated deficiency of platelet procoagulant activity. *Am J Med* 67: 206-213, 1979.
  - 95- WEISS H.J., WITTE L.D., KAPLAN K.L., LAGES B.A., CHERBOFF A., NOSEEL H.L., GOODMAN D.S., BAUMGARTNER H.R.: Heterogeneity in storage pool deficiency: studies on granule-bound substances in 18 patients including variants deficient in granules platelet, factor 4, B-thromboglobulin and platelet derived growth factor. *Blood* 54: 1296-1319, 1979.
  - 96- WEISS H.J., AMES R.P.: Ultrastructural findings in storage pool disease and aspirin-like defects of platelets. *Am J Pathol* 71: 447-466, 1973.
  - 97- WEISS H.J., LAGES B.A.: Possible congenital defect in platelet thromboxane synthetase. *Lancet* 1: 760-761, 1971.
  - 98- WEISS H.J., ROGERS J.: Thrombocytopathia due to abnormalities in platelet release reaction. Studies on six unrelated patients. *Blood* 39: 187-196, 1972.
  - 99- WEISS H.J.: Congenital disorders of platelet function. *Sem Hematol* 17: 228-241, 1980.
  - 100- WHITE J.G., GERRARD J.M.: Interaction of microtubules and microfilaments in platelet contractile physiology. *Meth Arch Exp Pathol* 9: 1-39, 1979.
  - 101- WHITE J.G., WORKMAN E.F., LUNDBLAD R.L.: Thrombin binding to thromboasthenic platelet. *J Lab Clin Med* 91: 76-82, 1978.
  - 102- WHITE J.G., CLAWSON C.C., GERRARD J.M.: Platelet ultrastructure. In: *Haemostasis and thrombosis*. pp 22-49. Bloom AL, Thomas DP Eds. New York Churchill-Livingstone, 1981.
  - 103- WHITE J.G.: Ultrastructural studies of the gray platelet syndrome. *Am J Pathol* 95: 445-462, 1979.
  - 104- WINTROBE M.M.: *Clinical hematology*. p 1135. Lea-Febiger, ed. Philadelphia, 1981.
  - 105- ZONNEVELD G.T.E., VAN LEEUWEN E.F., STUK A., TEN CATE D.W.: Detection of carriers in glanzmann's thrombasthenia. *Thromb Haemostas* 49: 182-186, 1983.
  - 106- ZUCKER M.B., KIM S.J., McPHERSON J.: Binding of factor VIII to platelet in the presence of ristocetin. *Br J Haematol* 35: 535-540, 1977.
-

- 94- WEISS H.J., VICIC W.L., LAGES B.A., ROGERS J.: Isolated deficiency of platelet procoagulant activity. *Am J Med* 67: 206-213, 1979.
- 95- WEISS H.J., WITTE L.D., KAPLAN K.L., LAGES B.A., CHERBOFF A., NOSEEL H.L., GOODMAN D.S., BAUMGARTNER H.R.: Heterogeneity in storage pool deficiency: studies on granule-bound substances in 18 patients including variants deficient in granules platelet, factor 4, B-thromboglobulin and platelet derived growth factor. *Blood* 54: 1296-1319, 1979.
- 96- WEISS H.J., AMES R.P.: Ultrastructural findings in storage pool disease and aspirin-like defects of platelets. *Am J Pathol* 71: 447-466, 1973.
- 97- WEISS H.J., LAGES B.A.: Possible congenital defect in platelet thromboxane synthetase. *Lancet* 1: 760-761, 1971.
- 98- WEISS H.J., ROGERS J.: Thrombocytopenia due to abnormalities in platelet release reaction. Studies on six unrelated patients. *Blood* 39: 187-196, 1972.
- 99- WEISS H.J.: Congenital disorders of platelet function. *Sem Hematol* 17: 228-241, 1980.
- 100- WHITE J.G., GERRARD J.M.: Interaction of microtubules and microfilaments in platelet contractile physiology. *Meth Arch Exp Pathol* 9: 1-39, 1979.
- 101- WHITE J.G., WORKMAN E.F., LUNDBLAD R.L.: Thrombin binding to thrombasthenic platelet. *J Lab Clin Med* 91: 76-82, 1978.
- 102- WHITE J.G., CLAWSON C.C., GERRARD J.M.: Platelet ultrastructure. In: *Haemostasis and thrombosis*. pp 22-49. Bloom AL, Thomas DP Eds. New York Churchill-Livingstone, 1981.
- 103- WHITE J.G.: Ultrastructural studies of the gray platelet syndrome. *Am J Pathol* 95: 445-462, 1979.
- 104- WINTROBE M.M.: *Clinical hematology*. p 1135. Lea-Febiger, ed. Philadelphia, 1981.
- 105- ZONNEVELD G.T.E., VAN LEEUWEN E.F., STUK A., TEN CATE D.W.: Detection of carriers in glanzmann's thrombasthenia. *Thromb Haemostas* 49: 182-186, 1983.
- 106- ZUCKER M.B., KIM S.J., McPHERSON J.: Binding of factor VIII to platelet in the presence of ristocetin. *Br J Haematol* 35: 535-540, 1977.
-

- 94- WEISS H.J., VICIC W.L., LAGES B.A., ROGERS J.: Isolated deficiency of platelet procoagulant activity. *Am J Med* 67: 206-213, 1979.
  - 95- WEISS H.J., WITTE L.D., KAPLAN K.L., LAGES B.A., CHERBOFF A., NOSEEL H.L., GOODMAN D.S., BAUMGARTNER H.R.: Heterogeneity in storage pool deficiency: studies on granule-bound substances in 18 patients including variants deficient in granules platelet, factor 4, B-thromboglobulin and platelet derived growth factor. *Blood* 54: 1296-1319, 1979.
  - 96- WEISS H.J., AMES R.P.: Ultrastructural findings in storage pool disease and aspirin-like defects of platelets. *Am J Pathol* 71: 447-466, 1973.
  - 97- WEISS H.J., LAGES B.A.: Possible congenital defect in platelet thromboxane synthetase. *Lancet* 1: 760-761, 1971.
  - 98- WEISS H.J., ROGERS J.: Thrombocytopathia due to abnormalities in platelet release reaction. Studies on six unrelated patients. *Blood* 39: 187-196, 1972.
  - 99- WEISS H.J.: Congenital disorders of platelet function. *Sem Hematol* 17: 228-241, 1980.
  - 100- WHITE J.G., GERRARD J.M.: Interaction of microtubules and microfilaments in platelet contractile physiology. *Meth Arch Exp Pathol* 9: 1-39, 1979.
  - 101- WHITE J.G., WORKMAN E.F., LUNDBLAD R.L.: Thrombin binding to thromboasthenic platelet. *J Lab Clin Med* 91: 76-82, 1978.
  - 102- WHITE J.G., CLAWSON C.C., GERRARD J.M.: Platelet ultrastructure. In: *Haemostasis and thrombosis*. pp 22-49. Bloom AL, Thomas DP Eds. New York Churchill-Livingstone, 1981.
  - 103- WHITE J.G.: Ultrastructural studies of the gray platelet syndrome. *Am J Pathol* 95: 445-462, 1979.
  - 104- WINTROBE M.M.: *Clinical hematology*. p 1135. Lea-Febiger, ed. Philadelphia, 1981.
  - 105- ZONNEVELD G.T.E., VAN LEEUWN E.F., STUK A., TEN CATE D.W.: Detection of carriers in glanzmann's thromboasthenia. *Thromb Haemostas* 49: 182-186, 1983.
  - 106- ZUCKER M.B., KIM S.J., McPHERSON J.: Binding of factor VIII to platelet in the presence of ristocetin. *Br J Haematol* 35: 535-540, 1977.
-