

TROMBOCITOPENIA FAMILIAR DE PLAQUETAS GIGANTES**Caso Clínico****Familial Thrombocytopenia of Giant Platelets: Clinical Case**

Dra. Karen S. Fernández *, Dra. Roxana Martínez Beckerat +, Dra. Tania Soledad Licona Rivera°

RESUMEN

La trombocitopenia es causa frecuente de consulta en hematología pediátrica. La mayoría de veces la baja de plaquetas es por desorden de destrucción autoinmune, raramente el padecimiento tiene un comportamiento familiar-hereditario. Se presenta el caso de una paciente de 11 años de edad, conocida desde los 3 años por trombocitopenia en el rango de 50,000/mm³, fue evaluada por posibilidad de desórdenes autoinmunes con estudios inmunológicos básicos: complementos, ANA, Anti ADN, factor reumatoide y los resultados fueron normales. Tratada en varias ocasiones con prednisona oral, antiRh y con inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Se le ha brindado seguimiento prolongado por trombocitopenia que resultó ser familiar; encontrando doce afectados, que incluyen abuela materna, madre, tíos, primos y hermana. Las características clínicas y la morfología plaquetaria fueron finalmente suficientes para conducir a diagnóstico inusual: el síndrome de Bernard-Soulier (SBS). El diagnóstico fue sugerido por el frotis de sangre periférica (FSP).

Palabras Clave: Trombocitopenia, síndrome de Bernard Soulier, enfermedades hematológicas

ABSTRACT

Thrombocytopenia is a common reason for consulting the pediatric hematologist. The majority of thrombocytopenia cases are due to an immune mediated platelet destruction disorder, in rare occasions the condition may have a familial inherited pattern.

* MD, University of Illinois College of Medicine at Peoria, Children's Hospital of Illinois.

+ Hematooncologa pediatra. Instituto Hondureño de Seguridad Social. IHSS HRN. Hospital Nacional Mario Catarino Rivas. HMCR.

° Profesor titular, Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud.

UNAH-VS

The case described is of an 11 year-old girl considered to have chronic thrombocytopenia in the range of 50,000/mm³, and treated as such since the age of three. The patient was evaluated for the possibility of autoimmune disorders using the basic immunology studies: complementary tests, ANA, Anti DNA and rheumatoid factor. The results were in the normal range. The treatment given on several occasions included oral prednisone, AntiRh and intravenous immune globulin (IVIG). The patient received follow up for a prolonged period for the thrombocytopenia which resulted to have a familial origin with twelve members affected including the maternal grandmother, mother, aunts, uncles, cousins and a sister. The clinical and morphology characteristics were sufficient to make the unusual diagnosis: Bernard-Soulier Syndrome (BSS). The peripheral blood smear results lead to the diagnosis.

Keywords: Thrombocytopenia, Bernard-Soulier Syndrome, hematologic diseases.

INTRODUCCIÓN

Aunque los valores normales de recuentos plaquetarios varían entre laboratorios, en general se considera que 100,000/mm³ es el valor mínimo normal de plaquetas en sangre. Usualmente la trombocitopenia puede estar relacionada básicamente con disminución de la producción, aumento de la destrucción o trastornos de distribución (como en el secuestro esplénico). La sintomatología relacionada a la trombocitopenia es generalmente de origen mucocutáneo e incluye petequias, púrpuras, equimosis y otros signos de sangrado clínico variable, como epistaxis, gingivorragia y menorragia.

La causa más común de trombocitopenia es la púrpura secundaria al aumento de la destrucción mediada inmunológicamente, como es el caso de la púrpura inmune, trombocitopenia a lo inmune neonatal y otras causas que no son inmunológicamente mediadas como la trombocitopenia del embarazo, coagulación intravascular diseminada, síndrome hemolítico urémico, destrucción de plaquetas inducida por medicamentos, etcétera. En niños se observa con frecuencia trombocitopenia relacionada con aumento de destrucción y generalmente de evolución aguda. Pocas de estas evolucionan a la cronicidad y su manejo implica consideraciones especiales.

La Púrpura Trombocitopénica Inmune (PTI) aguda es limitada, entre 80 y 90% de los casos entrarán en remisión espontánea o con ayuda de fármacos en cuestión de días a semanas. La PTI crónica se define cuando la duración se extiende más allá de doce meses y su evolución clínica es fluctuante, pero las remisiones en general son incompletas. La PTI crónica afecta con mayor frecuencia a adultos, pero puede verse en todos los grupos de edad.

El SBS o síndrome de plaquetas gigantes es un trastorno hereditario caracterizado por trombocitopenia variable, plaquetas gigantes y con función defectuosa que aparece desde la infancia, la herencia se ha descrito como autosómica recesiva. El defecto de función a nivel molecular se debe a la falta del complejo Glicoproteína GP Ib/IX en la superficie de la plaqueta. Los pacientes que son heterocigotos para este defecto tienen 50% o más del nivel normal de la GP Ib, GP V y GP IX y con eso tienen una función plaquetaria casi normal.

Los homocigotos por otro lado presentan sangrado moderado, aumento del tamaño de las plaquetas, trombocitopenia y vida media plaquetaria disminuida. Por el defecto de la GP hay una incapacidad de las plaquetas para unirse al endotelio expuesto y el sangrado resultante en muchos aspectos se asemeja al observado en la enfermedad de Von Willebrand (VW), esto porque las plaquetas sin la GP no pueden interactuar con el factor de VW. También se ha asociado a mutaciones por delección en los genes GP1BA, GP1BB y GP9, las interacciones defectuosas entre las plaquetas

y la trombina también se presenta⁽¹⁻²⁾. En 1948 Bernard-Soulier describieron dos niños de una familia consanguínea que tenían un trastorno hemorrágico grave caracterizado por hemorragia mucocutánea, la evaluación de la sangre de los pacientes reveló trombocitopenia variable y plaquetas gigantes. En los años 70 se demostró que las plaquetas en dicho síndrome tienen un defecto funcional en la adhesión y aglutinación⁽³⁾.

En las poblaciones de Europa, América del Norte y Japón, donde el síndrome es más estudiado, la prevalencia es de menos de 1: en 1 millón, no hay duda que muchos casos están subestimados porque no se diagnostican o no son publicados⁽⁴⁾. En Honduras no hay casos reportados de esta enfermedad.

Los síntomas del SBS varían de una persona a otra, las señales del trastorno por lo general se manifiestan por primera vez durante la infancia; pueden presentar equimosis y petequias fácilmente, gingivorragia, epistaxis, periodos menstruales abundantes o prolongados (menorragia) o hemorragia posterior al parto, hemorragias anormales posteriores a cirugías, circuncisión o trabajos dentales. En el peor de los casos pueden presentarse hemorragias de la retina o intracraneales, a menudo provoca más problemas en mujeres que en varones debido a la menstruación y al parto⁽⁵⁾.

Las plaquetas en el frotis de sangre pueden llegar a medir hasta 20 micras, si se ven en microscopio electrónico tienen vacuolas citoplasmáticas y complejos de membrana, esto también se observa en los megacariocitos donde encontramos membranas mal delimitadas por esta causa. Las plaquetas responden normalmente a la agregación con ADP, adrenalina, colágeno y ácido araquidónico, pero no a ristocetina, debido a la carencia del complejo GP Ib/IX. Por ello la similitud clínica entre el SBS y la enfermedad VW⁽⁶⁾, generalmente no requieren tratamiento, únicamente pueden necesitarlo en caso de heridas, cirugías o durante el parto en las mujeres. Puede transfundirse plaquetas únicamente si se presentan hemorragias severas debido al riesgo de aloinmunización⁽⁷⁾. Actualmente se estudia la terapia génica con lentivirus lo cual está dando corrección fenotípica prolongada⁽⁸⁾.

Se deben evitar la aspirina y los Antinflamatorios No Esteroideos (AINES); la esplenectomía no mejora el recuento plaquetario, este procedimiento se realiza en situaciones específicas, por ejemplo; si el recuento de plaquetas permanece debajo de 30,000/mm² después de 6 meses de tratamiento médico en pacientes con PTI de etiología autoinmune, que no es el caso del SBS⁽⁹⁾.

La consanguinidad es frecuente en la familia de niños afectados, porque el trastorno se hereda generalmente con un rango autosómico recesivo y las mutaciones espontáneas son infrecuentes. Sin embargo se ha publicado una forma autosómica dominante de la enfermedad^(3,10). Lastimosamente en el país no se cuenta con estudios genéticos, ni biología molecular para investigar este tipo de trastornos.

Los marcadores específicos para glicoproteínas de la membrana plaquetaria son CD41, CD42 y CD61. Otro estudio que puede realizarse en estos pacientes es la citometría de flujo, pero es de alto costo, por ende no se puede realizar fácilmente, puede ser usada junto con anticuerpos monoclonales para cuantificar el número de complejos GPIIb/IIIa y GPIb/IX/V y evaluar si el caso es homocigoto o heterocigoto para el SBS⁽¹¹⁾.

La trombocitopenia que se presenta en el SBS es variable, los estudios de supervivencia plaquetaria sugieren que la vida media de las plaquetas es corta, hallazgo que podría explicar la elevación del índice de plaquetas inmaduras que se observa en estos pacientes. Ocasionalmente las plaquetas pueden llegar a tener entre 20 - 30 µm de diámetro, más grandes que los eritrocitos y los leucocitos⁽¹²⁾. Causas de macroplaquetas se agrupan en la (Cuadro N° 1).

Cuadro N° 1: Causas de macroplaquetas

ANORMALIDADES ASOCIADOS A MACROPLAQUETAS	
A. Trastornos adquiridos asociados a aumento de destrucción de plaquetas	
B. Trastornos hereditarios con alteración de la adhesión plaquetaria:	
B1. Síndrome de Bernard Soulier	Autosómico dominante o recesivo, plaquetas gigantes hasta 20 fl y vacuolas citoplásmicas sin otros trastornos fenotípicos
C. Trastornos de secreción plaquetaria	
C1. Síndrome de Sebastián	Autosómico dominante, macrotrombocitopenia, megacariocitos anormales y sangrados leves
C2. Anomalía de May-Hegglin	Macrotrombocitopenia, inclusiones en los megacariocitos y en los neutrófilos, puede haber sordera y nefritis como variantes del Alport
C3. Síndrome de Fechtner	Macrotrombocitopenia, inclusiones en el citoplasma de neutrófilos, nefritis intersticial, sordera y cataratas que aparecen en la tercera o cuarta décadas de la vida
C4. Síndrome de Epstein	Autosómico dominante, macrotrombocitopenia, puede no haber inclusiones en los neutrófilos y no hay cataratas
C5. Síndrome de plaquetas grises	Autosómico dominante o recesivo, plaquetas grises, gigantes, sin gránulos y sangrados leves
C6. Síndrome de Paris Trosseau	Plaquetas de tamaño variable, escasas macroplaquetas y alteraciones de los gránulos alfa
C7. Síndrome plaquetario de Montreal	Macrotrombocitopenia, agregación espontánea y herencia autosómica dominante
C8. Síndrome de plaquetas en queso suizo	Macrotrombocitopenia, sangrados leves, anomalías en la función de las plaquetas con alteraciones del sistema microtrabecular y movilización del calcio
C9. Plaquetas con aumento de la actividad procoagulante, con herencia familiar variable y asociada a trastornos de fosfolípidos	
C10. Aumento de la ploidía de los megacariocitos, con herencia autosómica dominante, agregación anormal y deficiencia de ácido araquidónico	
C11. Macrotrombocitopenia ligada al X	

Fuente: Clasificación propia

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se analiza el caso de una paciente de 11 años de edad, conocida desde los 3 años por presentar trombocitopenia en el rango de 50,000/ mm³. Al evaluarla en la clínica había sido tratada en varias ocasiones con prednisona oral, antiRh e IGIV, con respuestas transitorias por PTI.

La paciente fue evaluada por la posibilidad de desórdenes autoinmunes con estudios inmunológicos básicos: complementos, ANA, Anti DNA, factor reumatoide, tiempo de sangría, factor VIII y cuantificación de factor de VW, todos los resultados fueron normales.

A los 7 años de edad sufre de epistaxis durante un proceso infeccioso aparentemente viral, el recuento plaquetario fue de $7,000/\text{mm}^3$, se decide utilizar nuevamente IGIV, presentando resolución del sangrado y aumento de plaquetas a $30,000$.

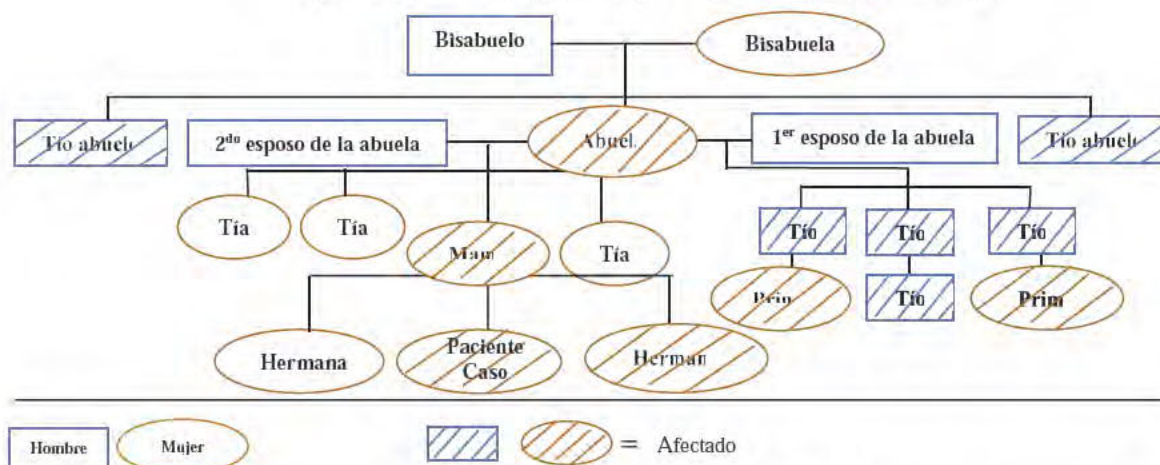
Debido a que la paciente tiene trombocitopenia moderada crónica con falta de respuesta duradera con IGIV, se plantea a la madre la opción de esplenectomía como medida terapéutica. La madre rechaza la cirugía y argumenta que hay otros miembros de la familia con trombocitopenia; algunos de ellos adultos que han aprendido a vivir con la enfermedad.

La paciente se ausenta del control y seguimiento médico por un tiempo, en el 2010, dos años después la paciente retoma sus controles médicos.

La madre refiere haber tenido un embarazo complicado el año anterior, con trombocitopenia severa y hemorragia significativa durante el parto, requiriendo transfusión plaquetaria; la madre dio a luz una recién nacida que también presenta trombocitopenia aunque sin evidencia de sangrado activo.

Se obtuvo historia familiar presentada en la (Figura N°1).

Figura No 1 Árbol genealógico del caso clínico estudiado



En la Figura N° 1 se nota la herencia autosómica dominante de la macrotrombocitopenia. Los pacientes afectados reportan sangrado mucocutáneo leve manifestado con epistaxis ocasional y equimosis con traumas leves.

El diagnóstico fue sugerido por los hallazgos del FSP, posteriormente se realiza este examen a varios miembros de la familia en los que es evidente la presencia de plaquetas gigantes (aproximadamente del tamaño de un eritrocito) en todos los casos. Se solicitaron pruebas de agregación plaquetaria pero no disponibles localmente. (Figura N° 2)

La paciente generalmente es asintomática, asiste al hospital cuando aparecen petequias, equimosis sangrados, lo cual sucede usualmente por traumas mínimos o por presencia de un proceso infeccioso agudo de origen viral; cuando ocurrieron esos episodios la madre medicó a su hija con 10 miligramos diarios de prednisona, debido a que ella aprendió que

Figura N° 2
Imagen que muestra plaquetas del tamaño de un eritrocito



Fuente: FSP de la paciente

este tratamiento produce una respuesta transitoria. Durante las consultas las plaquetas se mantuvieron arriba de $50,000/\text{mm}^3$.

DISCUSIÓN

Este reporte clínico ilustra un caso en que la presencia de trombocitopenia crónica no siempre está relacionada a destrucción inmune. Los primeros años de vida la paciente fue considerada con el diagnóstico de trombocitopenia crónica. Después de observar una respuesta inadecuada a IGIV el diagnóstico de PTI fue cuestionado, la historia familiar fue clave para llegar al diagnóstico. La presencia de múltiples familiares con trombocitopenia y sangrado mucocutáneo leve fue evidencia de un desorden hereditario. La revisión del FSP reveló plaquetas grandes/gigantes, lo que ayudó a orientar el diagnóstico.

La ausencia de inclusiones llamadas cuerpos de Dohle en los glóbulos blancos descartó la posibilidad de anomalía May-Hegglin. Exploración adicional en la historia familiar reveló la ausencia de familiares con sordera, catarata o problemas renales con hematuria, el caso índice reportado tampoco tenía historia de estos desórdenes clínicos, este dato hizo menos posible otras opciones de macrotrombocitopenias como Fletcher. Se consideró que la posibilidad diagnóstica más acertada es el SBS u otro desorden hereditario no especificado. Desafortunadamente el diagnóstico no ha podido ser confirmado por laboratorio, debido a la no disponibilidad de pruebas específicas para medir la ausencia de glicoproteína Ib-IX (CD61) en las plaquetas.

Entre los diagnósticos diferenciales que se deben plantear ante una trombocitopenia hereditaria, tenemos otros trastornos de plaquetas con componente genético, se menciona en primer lugar los trastornos del almacenamiento en los gránulos densos en estos gránulos las plaquetas almacenan ADP, ATP, calcio y pirofosfato para cumplir sus funciones. Hay algunas deficiencias de gránulos densos que se asocian con albinismo y otras que se presentan en no albinos. También está el síndrome de plaquetas grises por deficiencia de los gránulos alfa que almacenan proteínas producidas por los mismos megacariocitos, en éste síndrome hay sangrado leve de por vida, tiempo de sangría prolongado y plaquetas grandes de aspecto grisáceo.

Estos defectos incluyen algunos pacientes con Síndrome de Wiskott Aldrich (WAS, con inmunodeficiencia

primaria ligada a X más trombocitopenia)⁽¹³⁾, la trombocitopenia asociada a Agenesia del Radio (TAR), el síndrome de Ehlers-Danlos y la osteogénesis imperfecta.

La trombostenia de Glanzmann es un trastorno hemorrágico congénito, caracterizado por reducción grave o ausencia de agregación plaquetaria en respuesta a múltiples agonistas fisiológicos debida a alteraciones cualitativas y cuantitativas de la glicoproteína (GP) IIb plaquetaria (α IIb;CD41) y/o GPIIa (β 3;CD61), pero en este caso el recuento plaquetario y la morfología son normales⁽³⁾.

La anomalía de May Hegglin es una macrotrombocitopenia en la cual existen cuerpos de inclusión leucocitaria, los cuales no están presentes en nuestra paciente. Finalmente, el síndrome de Alport es una entidad hereditaria que consiste en alteraciones de la estructura del colágeno de tipo IV que conlleva a compromiso renal y extrarrenal, se caracteriza clínicamente por trombocitopenia, hematuria microscópica persistente y ocasionalmente macroscópica, sordera neurosensorial, alteraciones oculares y progresión a insuficiencia renal crónica terminal⁽¹⁴⁾. La paciente y los miembros de la familia afectados por trombocitopenia no presentan ninguna afección renal, sordera ni cataratas, descritas en el Alport.

Conclusiones:

Se considera tener más cuidado al abordar las trombocitopenias, ya que no todas son PTI y existen muchos diagnósticos diferenciales a los que se tiene que enfrentar en la práctica clínica.

En este caso el diagnóstico se realizó tomando en cuenta la historia clínica y el FSP de la paciente y familiares afectados. No se cuenta con más recursos diagnósticos locales, pero esto no debe limitar la capacidad de diagnóstico diferencial.

Recomendaciones:

Durante la evaluación del paciente con trombocitopenia es importante hacer una evaluación clínica completa que incluya patrones de sangrado, historia familiar detallada y revisión del FSP, este último, ayuda a establecer el tamaño o el volumen corpuscular pla-

quetario, lo que a su vez ayuda a delimitar las posibilidades diagnósticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Castillo AS, Jirón J, Macías J, Sardi N. Consideraciones anestésicas en un paciente con enfermedad de von Willebrand y Síndrome de Bernard Soulier. *Anest Analg Reanim* [en Internet]. 2009 [consultado 29 de agosto 2012];22(1): 24-29. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0255-81222009000100004&lng=es.
2. Kunishima S, Kamiya T, Saito H. Genetic abnormalities of Bernard-Soulier syndrome. *Int J Hematol* 2002;76(4):319-27.
3. Williams Hematology. 6a ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001 : 1551-1564.
4. Espíndula de Quadros D. Síndrome de Bernard-Soulier. *RBAC*. 2006;38(1):11-14.
5. Federaciòn Mundial de hemophilia. Síndrome de Bernard-Soulier. [en Internet]. [actualizado en mayo del 2012, consultado 29 agosto del 2012]. Disponible en: <http://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=946>
6. García Callejo, FJ. Velert Vila MM. Marco Algarra J. Epistaxis de repetición en niños como indicador de alteraciones de la hemostasia. *Anales Españoles de Pediatría*. 49(5):1998;475-80.
7. Martínez MC, Quintana GS, Ambriz FR, Arzate H, Gutiérrez RM. Utilidad de la desmopresina en cuatro casos de trombocitopatías asociadas a plaquetas gigantes *Rev invest Clín*. 1997;49(4):281-6.
8. Kanaji S. Kuether EL, Fahs SA, Schroeder J A, Ware J, Montgomery RR, et. Al. Correction of Murine Bernard-Soulier Syndrome by lentivirus-mediated Gene Therapy. *Mol Ther*. 2012;20(3):625-32.
9. George J N. Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et. al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. [en Internet] 1996 [Consultado 29 agosto del 2012]; 88(1) : 3-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8704187>
10. Amigo Bello MC, Sevilla N, Madero LL. Trastornos de la coagulación en la edad pediátrica *Pediatr Integral*. [en Internet]2004 [Consultado 29 agosto del 2012];VIII(5):404-419. Disponible en: http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Trastornos_coagulacion%281%29.pdf
11. Monteiro M, Martínez M, O'Connor JE. La citometría de flujo en el análisis funcional de las plaquetas: II. Aplicaciones clínicas. *Rev Diagn Biol* [en Internet]. 2002 [consultado 31 de agosto 2012];51(3):87-99. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732002000300001&lng=pt.
12. Campuzano MG. Utilidad del extendido de sangre periférica: las plaquetas. *Medicina & Laboratorio*.2008; 14(11-12):511-31.
13. Galicia LB, Quiroz CE, Nakachimada D, Antonio M. Síndrome de Wiskott-Aldrich; revisión actualizada. *Rev Alergia Mex*. 2011; 58(4) :213-8.
14. Tapia ZC, Miyahira AJ. Síndrome de Alport autosómico recesivo. A propósito de un caso. *Rev Med Hered*.2008;19 (1): 25-28.