

Síndrome de Bernard-Soulier: plaquetopenia en pacientes pediátricos

(Bernad-soulier syndrome: unusual etiology for pediatric thrombocytopenia)

Adrián Morera Gómez¹, Daniela Gutiérrez Valverde², Melvin Calvo Solís³,
Walter Cartín Sánchez⁴, Kathia Valverde Muñoz⁵

Afiliación Institucional:

¹Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica. adrian.more-rag16@gmail.com

²0009-0003-9298-4659,

³Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica. danigutierrez-99@hotmail.com

⁴0009-0001-4013-3049

⁵Laboratorio de citometría de flujo, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense Seguro Social, San José, Costa Rica.

⁶0000-0001-8684-4527

⁷Laboratorio de Investigación, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense Seguro Social, San José, Costa Rica. walter.cartin@gmail.com

⁸0000-0002-2103-1477

⁹Especialista en Hematología Pediátrica. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica. kathyvalverdem@gmail.com

¹⁰0000-0003-2210-93844

Abreviaturas:

BSS; síndrome Bernard Soulier.
PTI; púrpura trombocitopénica
inmunológica.

Fuentes de apoyo: Manuscrito
realizado con recursos propios de
cada autor.

✉ kathyvalverdem@gmail.com



Esta obra está bajo una licencia
internacional: Creative Commons
Atribución-NoComercial-
CompartirIgual 4.0.

Resumen

El síndrome de Bernard Soulier (BSS) es un trastorno plaquetario hereditario poco común con una prevalencia de uno entre un millón de personas. Se estima que es el séptimo síndrome más común en esta familia de patologías y afecta principalmente a la población pediátrica o se diagnostica en los primeros años de vida. Es causada por anomalías genéticas en la función del complejo GPIb-V-IX, que es necesario para unir von Willebrand al factor IX. Se presenta un paciente masculino de 2 días de nacido, referido por plaquetopenia, documentada en 5,000/uL para valoración por hematología. La madre reportó como único hallazgo heces sanguinolentas, sin ninguna evidencia de sangrado en la piel. Durante la valoración se confirma la trombocitopenia y al realizar el frotis plaquetario se describen macroplaquetas, lo que hace sospechar del síndrome de Bernard Soulier. Se solicitó citometría de flujo dirigida, que reportó que las plaquetas del paciente no expresaban GP1B (CD 42b) y expresaban CD411 (GPIIB), CD 36 (GPIIIB) y CD61 (GPIIIA), compatible con dicha patología. Con esta información se estableció un diagnóstico a la edad de 5 meses.

Descriptores: Pediatría, trastornos de la coagulación sanguínea, trombocitopenia, hemorragia.

Abstract

Bernard Soulier syndrome (BSS) is a rare inherited platelet disorder with a prevalence of one in a million people. It is estimated that it is the seventh most common syndrome in this family of pathologies and mainly affects the pediatric population or is diagnosed in the early ages. It is caused by genetic abnormalities in the function of the GPIb-V-IX complex, which is necessary for binding von Willebrand to factor IX. A male patient of 2 days old is presented, referred for thrombocytopenia, documented at 5,000/uL for a consultation by hematology. The mother reported bloody stools as the only finding, without any evidence of bleeding on the skin. During the evaluation, thrombocytopenia was confirmed and when performing a platelet smear, macroplatelets were detected, which raised the suspicion of Bernard Soulier syndrome. Platelet cytometry was requested, which reported that the patient's platelets did not express GP1B (CD 42b) and expressed CD411 (GPIIB), CD 36 (GPIIIB) and CD61 (GPIIIA), compatible with Bernard Soulier pathology. With this information, this diagnosis was established at the age of 5 months.

Key Words: Pediatrics, Blood Coagulation Disorders, Thrombocytopenia, Hemorrhage

Fecha recibido: 02, noviembre, 2023

Fecha aceptado: 08, agosto, 2024

El síndrome de Bernard Soulier (BSS) es un trastorno plaquetario hereditario poco común con una prevalencia de una entre un millón de personas.¹ Se estima que es el séptimo síndrome más común en esta familia de patologías, el cual afecta principalmente a la población pediátrica, pese a ser diagnosticado en los primeros años. Debido a la poca prevalencia de este síndrome se han reportado en total 100 casos en Japón, América del Norte y en Europa. A la fecha es un síndrome del que se ha escrito poco.^{2,3}

Es causado por anomalías genéticas en la función del complejo GPIb-V-IX, que es necesario para unir el factor von-Willebrand al factor IX. Los complementos defectuosos de GPIb-V-IX no pueden unirse al endotelio, lo que lleva a falla de adhesión y riesgo de hemorragia en los pacientes con esta condición. Presenta mutaciones en cuatro genes (GPIb α , GPIb β , GPIX, y GPV), principales responsables de la creación de los productos que se combinan para formar el complejo defectuoso.⁴ Estas mutaciones se han documentado como “sin sentido” o deleciones puntuales.⁴ Los defectos en cualquiera de estos genes pueden generar alteración en la capacidad de las plaquetas para funcionar normalmente. Es una patología de herencia autosómica recesiva, sin embargo, en ocasiones se hereda autosómica dominante por mutaciones sin sentido.⁵

Las principales manifestaciones clínicas de este trastorno se deben individualizar de acuerdo con el conteo plaquetario de cada paciente. Se han reportado pacientes con conteos de 20,000/uL a 140,000/uL. De las manifestaciones descritas están: hemorragias gingivales, equimosis, hematomas, hematuria y en casos más severos, hemorragias del sistema gastrointestinal. En pacientes puede pasar desapercibida hasta que el conteo de plaquetas sea lo suficientemente bajo para que presente las manifestaciones clínicas antes descritas. Pueden presentarse sangrados severos post quirúrgicos o posterior a algún trauma, incluso en casos sin diagnóstico o sin la oportuna preparación.

Paralelamente algunos de los pacientes desarrollan anemia, como consecuencia de sangrados frecuentes, especialmente en mujeres con hemorragias severas en los periodos menstruales.^{6,7,8}

A continuación, se presenta un caso pediátrico con trombocitopenia y manifestaciones de sangrado en el periodo neonatal con el objetivo de estimular la sospecha clínica de este síndrome que, si bien es raro, debe descartarse en todo neonato con trombocitopenia, macroplaquetas y sangrado.

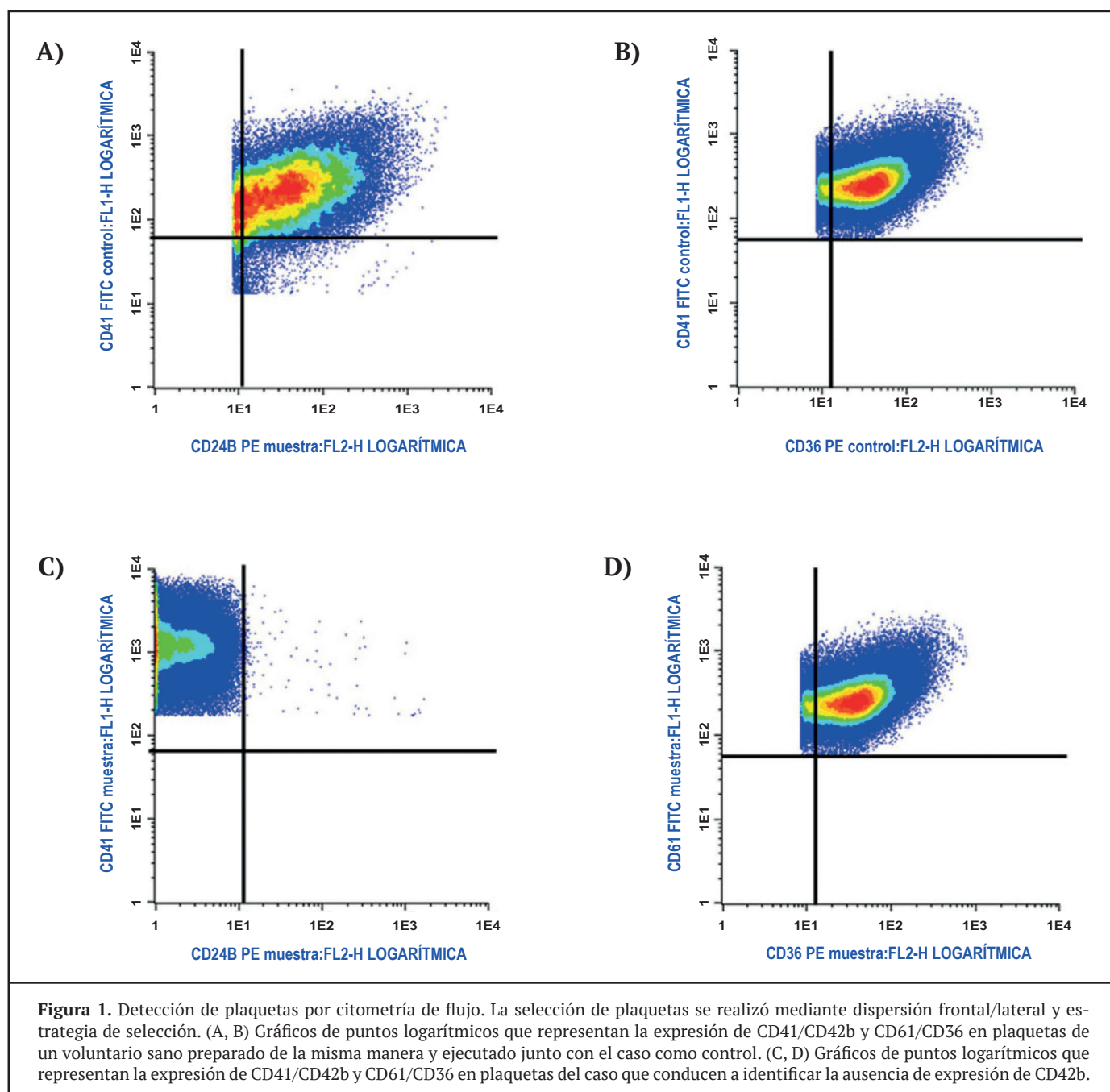
Presentación de caso

Se presenta un paciente masculino con la siguiente historia perinatal: recién nacido, considerado pequeño para la edad gestacional de 36 semanas con APGAR 9/8. Inicialmente se refirió a un hospital periférico regional de la red de atención de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), por plaquetopenia, documentada en 5,000/uL al segundo día de vida. Se refirió para valoración por trombocitopenia al Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” de la Caja Costarricense del Seguro Social, donde nuevamente se documenta plaquetopenia. La madre reportó heces sanguinolentas, sin evidencia de sangrado en piel. En esta valoración inicial se decidió colocar gammaglobulina y transfusión plaquetaria, cuyo logro se reflejó en un aumento plaquetario y en el egreso con 86,000/uL plaquetas. Sin embargo, en cita de control al mes de edad, se documentó nuevamente disminución en el conteo plaquetario con 12,000/uL. Se realizaron estudios para diagnóstico diferencial por trombocitopenia en edad neonatal, cuyo fin era descartar infecciones congénitas por Epstein Barr, Citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana, rubeola, herpes, además de sífilis y toxoplasmosis. En esta ocasión se solicitó morfología plaquetaria, la que reportó macroplaquetas. Ante este hallazgo se realizó un conteo manual que resultó en un valor de 138,000/uL plaquetas, las que a diferencia del hemograma automatizado mostraba 12,000/uL.

En citas de seguimiento el conteo automatizado de plaquetas estuvo en 11,000/uL, pero el conteo manual fue de 102,000/uL. Por este motivo se buscaron causas de macroplaquetas y se sospechó de la condición de síndrome de Bernard-Soulier o defecto de GPIb. De ahí que se solicitara una citometría de plaquetas, la cual terminó reportando que las del paciente no expresaban GPIB (CD 42b) pero sí CD41 (GPIIB), CD 36 (GPIIB) y CD61 (GPIIIA), compatible con patología de Bernard Soulier, como se observa en la **Figura 1**. Con dicha información se estableció este diagnóstico a la edad de 5 meses.

Durante el seguimiento el paciente ha requerido de colocación de plaquetas, por sangrado en diferentes sitios, como al inicio de la dentición, o en algunas ocasiones sangrado en piel.

Actualmente es un paciente de 8 años y 8 meses, con vida normal y a quien se le colocan plaquetas solo en caso de sangrados activos. Continúa control en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (CCSS).



Discusión

El BSS es un trastorno disfuncional plaquetario hereditario poco común caracterizado por plaquetas gigantes y episodios de sangrado que se manifiestan como síntomas clínicos como epistaxis, menorragia y fácil aparición de hematomas.⁹ En el caso descrito la presentación inicial fue las heces sanguinolentas, lo cual llevó a los médicos tratantes a solicitar un hemograma que

evidenció la trombocitopenia. Esta enfermedad, debido a sus manifestaciones clínicas y de laboratorio, tiene una similitud muy estrecha con la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), que es una trombocitopenia inmune adquirida, producto del desarrollo y producción de anticuerpos secundarios a infecciones, vacunas o fármacos, e incluso idiopática. El caso presentado por la edad de inicio no es característico de PTI; sin embargo, es un diagnóstico para considerar en el diagnóstico diferencial.⁹ El abordaje inicial por la edad del paciente

se orientó más a una trombocitopenia aloinmune neonatal, por lo cual se le indicó gammaglobulina y posteriormente la administración de plaquetas, lo cual elevó el conteo plaquetario, aunque generó una falsa seguridad en el diagnóstico y la respuesta al tratamiento.

La complejidad de la genética del BSS se puede ver en su fisiopatología. Las mutaciones genéticas crean una ausencia de un importante complejo proteico que contiene carbohidratos en las superficies de las plaquetas, lo que deriva en una deficiencia grave de cuatro glicoproteínas: GPIb α , GPIb β , GPIX y GPV.¹¹ Estas mutaciones pueden ser monoalélicas y bialélicas, es decir, que conllevan defectos cuantitativos, y/o un mal funcionamiento total o parcial del receptor del factor von Willebrand.¹⁰ El paciente expuesto confirmó el diagnóstico por medio de citometría de flujo de plaquetas donde se identifica que las plaquetas del paciente no expresaban GPIB (CD42b). Este perfil es característico de los pacientes con BSS en su forma recesiva, con plaquetas gigantes y con tendencia a sangrar; mientras que en la forma dominante, solo hay trombocitopenia moderada con tendencias hemorrágicas.

Los laboratorios iniciales del abordaje de un paciente con trombocitopenia incluyen el hemograma, los estudios de agregación plaquetaria, que en el caso de BSS muestran disminución o ausencia de respuesta a la ristocetina. La prueba definitiva y confirmatoria es la citometría de flujo que muestra la pobre expresión de glicoproteína Ib.¹² La última corresponde a la prueba diagnóstica de la que se han venido abordando. La citometría de flujo de plaquetas puede ser la prueba para realizar el diagnóstico diferencial entre PTI y enfermedad de von Willebrand.¹¹ Es importante recalcar que en casos donde se tiene trombocitopenia, y manifestaciones de sangrado, es trascendental solicitar la morfología plaquetaria para que en caso de reporte de macroplaquetas se solicite la citometría de flujo específica.

En cuanto al tratamiento, lo más efectivo para el BSS es la educación y la prevención en los pacientes que presentan riesgos de sangrado o ante la eventualidad de algún procedimiento invasivo o no invasivo.¹² El primer tratamiento farmacológico para los episodios hemorrágicos en el BSS son las transfusiones de plaquetas, pero se requiere precaución, ya que los pacientes con BSS pueden desarrollar anticuerpos contra las glicoproteínas faltantes. Para los episodios de sangrado mucocutáneo y menorragia, se puede utilizar ácido tranexámico junto con esfuerzos locales como taponamiento nasal, esponjas de compresión y tratamientos hormonales.¹² No es rutinaria la profilaxis con plaquetas, a menos que deba realizarse un procedimiento dental o algún otro aún más invasivo, con seguimiento estricto por el hematólogo.¹³ En el caso presentado, la transfusión inicial de plaquetas no solo resolvió el problema de heces sanguinolentas, sino que

aumentó el conteo plaquetario, ya que, sin tener claridad del diagnóstico, la transfusión plaquetaria era el tratamiento a seguir. De ahí la trascendencia de tener una sospecha diagnóstica temprana y la respectiva confirmación.

La trombocitopenia aislada, en particular en la edad pediátrica, se presenta con relativa frecuencia y sus causas son muy variadas, estas incluyen desde etiologías infecciosas e inmunológicas hasta infiltrativas o incluso congénitas, como el caso expuesto. Estas últimas son las más infrecuentes. El BSS es un trastorno hematológico de baja incidencia, que puede pasar desapercibida si no se diagnostica apropiadamente o si no se solicitan las pruebas diagnósticas apropiadas.^{14,15}

Por esta razón este reporte pretende concientizar a la población médica a tener presente esta condición y solicitar el frotis plaquetario como parte importante del abordaje de las trombocitopenias, para así facilitar el diagnóstico de forma oportuna.

Referencias

1. Sumitha E, Jayandharan GR, David S, Jacob RR, Sankari Devi G, Bargavi B, *et al.* Molecular basis of Bernard-Soulier syndrome in 27 patients from India. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 1590-1598. DOI: [10.1111/j.1538-7836.2011.04417.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04417.x).
2. Roldán-Tabares MD, Herrera-Almanza L, Thowinson-Hernández MC, Martínez-Sánchez LM. Síndrome de Bernard-Soulier. *Med Int Méx.* 2019; 35: 713-720. DOI: [10.24245/mim.v35i5.2657](https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.2657)
3. Monteiro M, Almeida L, Morais M, Dias L. Bernard Soulier syndrome: a rare, frequently misdiagnosed and poorly managed bleeding disorder. *BMJ Case Rep.* 2021; 14: e243518. DOI: [10.1136/bcr-2021-243518](https://doi.org/10.1136/bcr-2021-243518)
4. Sandrock K, Knöfler R, Greinacher A, Füll B, Gerisch S, Schuler U, *et al.* Novel Mutation in Bernard-Soulier Syndrome. *Transfus Med Hemother.* 2010; 37: 278-284. DOI: [10.1159/000320255](https://doi.org/10.1159/000320255)
5. Vettore S, Scandellari R, Moro S, Lombardi AM, Scapin M, Randi ML, *et al.* Novel point mutation in a leucine-rich repeat of the GPIb α chain of the platelet von Willebrand factor receptor, GPIb/IX/V, resulting in an inherited dominant form of Bernard-Soulier syndrome affecting two unrelated families: the N41H variant. *Haematologica.* 2008; 93: 1743-1747. DOI: [10.3324/haematol.12830](https://doi.org/10.3324/haematol.12830)
6. Bhadra D, Chakraborty S. Bernard-Soulier syndrome (BSS) with uncontrollable menorragia. *Asian J Transfus Sci.* 2020; 14: 93-95. DOI: [10.4103/ajts.AJTS_61_18](https://doi.org/10.4103/ajts.AJTS_61_18)
7. Reisi N. Bernard-Soulier syndrome or idiopathic thrombocytopenic purpura: A case series. *Caspian J Intern Med.* 2020; 11: 105-109. DOI: [10.22088/cjim.11.1.105](https://doi.org/10.22088/cjim.11.1.105)
8. Tao Y, Gan C, Zhang X, Liu L, Zakas PM, Doering CB, *et al.* Unaccompanied mechanosensory domain mediates low expression of glycoprotein Ib α : implications for Bernard-Soulier syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 510-517. DOI: [10.1111/jth.14684](https://doi.org/10.1111/jth.14684)

9. Christophel-Plathier E, Costanza M, Kirsch M, Dulguerov F, Chapuis-Bernasconi C, Bisig B, *et al.* Perioperative Management of a Patient With Combined Bernard Soulier syndrome and Storage Pool Disease During On-Pump Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2023; 37: 90-95. DOI: [10.1053/j.jvca.2022.09.078](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.09.078)
10. Sharathkumar AA, Shapiro A. Platelet function disorders. Treatment of hemophilia. 2008; 19: 1-22. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1147.pdf>
11. Reisi N. Bernard-Soulier syndrome or idiopathic thrombocytopenic purpura: A case series. *Caspian J Intern Med.* 2020; 11: 105-109. DOI: [10.22088/cjim.11.1.105](https://doi.org/10.22088/cjim.11.1.105)
12. Hadjati S, Farsinejad A, Faranoush M, Gharehbaghian A, Amirizadeh N, Toogeh G. Quantitative Immunophenotyping of Platelet Surface Glycoproteins among Iranian Patients with Bernard-Soulier Syndrome. *IJBC.* 2014; 7: 3-9. <http://ijbc.ir/article-1-516-en.html>
13. Li X, Wang S, Wu J, Wang H, Wang J, Dong X, *et al.* A case of Bernard-Soulier syndrome due to a novel homozygous missense mutation in an exon of the gp1ba gene. *Acta Haematol.* 2019; 143: 60-64. DOI: [10.1159/000500797](https://doi.org/10.1159/000500797)
14. Boisseau P, Debord C, Eveillard M, Quémener A, Sigaud M, Giraud M, *et al.* Two novel variants of uncertain significance in GP9 associated with Bernard-Soulier syndrome: Are they true mutations? *Platelets.* 2017; 29: 316-318. DOI: [10.1080/09537104.2017.1371288](https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1371288)
15. Grainger JD, Thachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann Thrombasthenia and Bernard Soulier Syndrome in children and adults. *Br J Haematol.* 2018; 182: 621-32. DOI: [10.1111/bjh.15409](https://doi.org/10.1111/bjh.15409)