

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

Síndrome de Bernard-Soulier

Autor

VIVAS GARCIA MARIA BELEN

Curso & Paralelo

4^{to} semestre "B"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

25-05-2019

Manta- Manabí - Ecuador



ESU 3 maría vivas 25 05 2019

María Belén Vivas García

RESUMEN

El síndrome de Bernard-Soulier (SRS) también conocido como distrofia trombocitopenia hemorrágica, es un trastorno hereditario que afecta la progresión megacariocítica de las células sanguíneas que se caracteriza por la disminución del número de plaquetas presentes y demuestran un gran tamaño. Este síndrome se lo categoriza como extremadamente raro ya que se ha reseñado 100 casos hasta la actualidad. Su nombre es dado por dos hematólogos franceses el Dr. Jean Bernard y Jean Pierre Soulier que descubrieron por primera vez en 1948 al cual dominaron como "Síndrome de Plaquetas Gigantes". Actualmente los científicos han identificado una relación de este síndrome con una mutación alélica del gen MYH9 para la cadena pesada de la miosina no muscular IIA y NMMHC-IIA. Se transmite de manera autosómica recesiva en el brazo corto del cromosoma 17 (en la región 17pter-17p12), es decir que ambos padres deben ser portadores de un gen anormal y se frecuente en matrimonios entre parientes cercanos. Este síndrome normalmente empieza a manifestarse en el periodo neonatal o en la temprana infancia produciendo sangrado nasal, sangrado de las encías y en algunos casos hasta hematomas. A medida que la persona se vaya desarrollando presentara problemas asociados, úlceras estomacales y traumatismos.

El diagnóstico es la fuente para analizar los episodios de sangrado que presente el infante, cuando se genera un sangrado excesivo puede darse por medio de una circuncisión que es un ritual que se realiza para cortar circularmente una porción del prepucio del pene o en niños mayores que sufren sangrados constantes luego de perder un diente estos son más propensos a padecer este síndrome.

Palabras claves: Síndrome de Plaquetas Gigantes, autosómica recesiva, miosina no muscular IIA, circuncisión, megacariocítica.

ABSTRACT

Bernard-Soulier syndrome (SRS), also known as haemorrhagic thrombocytopenia dystrophy, is an inherited disorder that affects the megakaryocytic progression of blood cells that is characterized by a decrease in the number of platelets present and shows a large size. This syndrome is categorized as extremely rare since it has been reported 100 cases to date. His name is given by two French hematologists Dr. Jean Bernard and Jean Pierre Soulier who discovered for the first time in 1948 which they dominated as "Giant Platelet Syndrome". Currently scientists have identified a relationship of this syndrome with an allelic mutation of the MYH9 gene for the non-muscle myosin heavy chain IIA and NMMHC-IIA. It is transmitted in an autosomal recessive manner on the long arm of chromosome 22, meaning that both parents must be carriers of an abnormal gene and are frequented in marriages between close relatives. This syndrome usually begins to manifest in infants or children at an early age producing nosebleeds, bleeding gums and in some cases even bruising. As the person develops, they will have problems associated with menstruation, stomach ulcers and trauma.

The diagnosis that is made tries to analyze the episodes of bleeding that the infant presents, when an excessive bleeding is generated it can occur by means of a circumcision that is a ritual that is done to cut a portion of the foreskin of the penis circularly or in older children who suffer constant bleeding after losing a tooth are more likely to suffer from this syndrome.

Key words: Giant platelet syndrome, autosomal recessive, non-muscular myosin IIA, circumcision, megakaryocytic.

1. INTRODUCCION

El síndrome Bernard-Soulier (BSS) es un trastorno hereditario generalmente autosómico recesivo que se caracteriza al presentar sangrado prolongado moderado o grave, grandes plaquetas y trombocitopenia (macrotrombocitopenia). Su nombre es dado por dos hematólogos franceses el Dr. Jean Bernard y Jean Pierre Soulier que descubrieron por primera vez en 1948 al cual dominaron como "Síndrome de Plaquetas Gigantes". Hasta que 1975, Nurden y Caen informaron que las plaquetas de pacientes con BSS carecían de una membrana importante y se demostró posteriormente ser las subunidades componentes de la glicoproteína (GP) Ib-IX-V.

Las personas que padecían este síndrome del complejo Ib-V-IX la superficie de las plaquetas presentaban una incapacidad para su ensamblado a nivel del aparato de Golgi y mutaciones en los genes que codifican las glicoproteínas (GP) $Ib\alpha$, $GP Ib\beta$, o GPIX. La ausencia del complejo Ib-I-XV en la superficie de las plaquetas impide la unión de las mismas al factor de Von Willebrand esencial para una correcta adhesión de las plaquetas al subendotelio en los pacientes en el tiempo de sangría que suele ser superior a 30 minutos. (Merino, 2014)

Los síntomas por lo general comienzan por primera vez durante infancia, incluyen moretones, hemorragias nasales, hemorragias de las encías, hemorragias anormales posteriores a cirugías o circuncisión y en raras ocasiones, vómitos con sangre o sangre en las heces debido a hemorragias gastrointestinales. Este síndrome puede ir empeorando progresivamente ya que a menudo provoca más problemas en mujeres que en varones debido a la menstruación y al parto. Actualmente científicos buscan desarrollar un modelo mediante células reprogramadas que se han capaces de neutralizar la acción del gen mutado y se provee que si los resultados son efectivos se puede desarrollar una terapia genético-celular para el tratamiento de la enfermedad.

2. DESAROLLO

SINDROME DE BERNARD-SOULIER

Definición general

El síndrome de Bernard-Soulier (BSS) se lo define como una alteración en la coagulación debido a la deficiencia de la glicoproteína GPIb-V-IX que afecta una serie megacariocítica presente en la medula ósea que se caracterizan por ser células grandes con un núcleo poli lobulado que desprende trocitos de su citoplasma dirigiéndolas a la circulación sanguínea. La ausencia de este receptor provoca que las plaquetas no se adhieran a la pared del vaso sanguíneo lesionado del modo que es difícil que se forme un coagulo de sangre normal. (Federacion Mundial de Hemofilia, 2012)

HISTORIA

La naturaleza hereditaria del síndrome de plaquetas gigantes desde 1948 se presentaron indicios de dos niños de una familia que presentaban desde un principio hemorragias mucocutáneas que se comprobó mediante una evaluación de sangre en los pacientes que revelo trombocitopenia variable y plaquetas gigantes. Desde los años 70 se demuestra que las plaquetas presentaban un defecto funcional en la adhesión y aglutinación, de manera que las poblaciones de Europa, América del Norte y Japón la prevalencia es de 1 en 1 millón siendo tomando en cuenta las zonas más estudiadas. (Fernandez, Martinez, & Licon, 2013)

En la actualidad Científicos de Granada buscan desarrollar un modelo celular mediante células reprogramas¹ de pacientes con la finalidad de conocer mejor su compartimiento es decir que se trataría de introducir el gen causante de la enfermedad en estado sano en el modelo celular que se desarrolle y verifique si es que se puede neutralizar la acción del gen mutado, se provee que si los resultados

¹ La reprogramación celular nos permite convertir cualquier célula del cuerpo en una célula madre pluripotente. (EuroStemCell, s.f.)

son efectivos se puede desarrollar una terapia genético-celular para el tratamiento de la enfermedad. (Corporacion de Medios Andalucia, S.A., 2015)

ETIOLOGIA

El síndrome de Bernard-Soulier es una anomalía plaquetaria hereditaria generalmente autosómica recesiva, que se caracteriza por un tiempo de sangrado prolongado, grandes plaquetas y trombocitopenia². Presenta defectos con mutaciones en *GPIBA* (20 mutaciones), *GPIBB* (16 mutaciones) y *GP9* (11 mutaciones). La función principal de la glicoproteína GPIb-V-IX es garantizar la normalidad de la hemostasia³ primaria iniciando la adherencia de plaquetas en los sitios de lesión vascular (François, 2006). Se ha descrito que la ristocetina produce incapacidad para que las plaquetas se unan a los sitios endoteliales y este defecto no es corregido con la adición del plasma por lo cual se diferencia de la enfermedad de von Willebrand.

EPIDEMIOLOGIA

Se considera a este síndrome extremadamente raro ya que se estima en menos de 1 a 1,000.000 siendo la probabilidad más alta debido a un diagnóstico erróneo probablemente podría explicarse por el hecho de que los genes afectados son muy compactos y están interrumpidos por solo 1 o 2 intrones. (Francous, 2006)

PATOFISIOLOGÍA

La membrana plaquetaria contiene un complejo de receptores específicos de glicoproteína, que funcionan en la adhesión, activación y agregación plaquetarias. Este receptor GPIb-IX-V es el responsable de la adhesión de las plaquetas a través de su interacción con el factor de von Willebrand en el subendotelio expuesto, si

² Afección en la cual hay un número menor que el normal de plaquetas en la sangre que puede llevar a sufrir de moretones con facilidad y a demasiado sangrado de las heridas, o al sangrado de las membranas mucosas y otros tejidos. (Instituto Nacional del Cancer, s.f.)

³ Proceso encaminado a mantener la integridad del árbol vascular, evitando y cohibiendo las hemorragias. (Clinica Universidad de Navarra, s.f.)

estas plaquetas de BSS carecen o tienen un receptor GPIb-IX-V disfuncional que da como resultado una adhesión defectuosa al subendotelio pueden ser el resultado de una de varias mutaciones de glicoproteínas diferentes, como mutaciones de sentido común, sin sentido o de eliminación de los genes GPIb- α , GPIb- β o GPIX. (Pham & Wang, 2007)

Se realiza un análisis de los genes con otros dos componentes del complejo plaquetario GPIb: IX, es decir, GPIb beta y GPIX, demostrando dos mutaciones de sentido erróneo diferentes en la región de codificación del gen GPIX: una transición A \rightarrow G en el codón 21 da como resultado la conversión de un ácido aspártico a glicina y un cambio A \rightarrow G en el codón 45 convierte un residuo de asparagina en serina. (SD, K, DJ, NC, & EG., 1993) En la actualidad, científicos relacionan este síndrome con una mutación alélica del gen MYH9 para la cadena pesada de la miosina no muscular IIA y NMMHC-IIA. Se transmite de manera autosómica recesiva en el brazo corto del cromosoma 17 (en la región 17pter-17p12), es decir que ambos padres deben ser portadores de un gen anormal y se frecuenta en matrimonios entre parientes cercanos. (Imagen 1). El patrón de localización de NMMHCA de neutrófilos en trastornos MYH9 se puede clasificar en tres grupos según el número, tamaño y forma de los gránulos de NMMHCA marcados con fluorescencia: tipo I, II y III (Imagen 2)

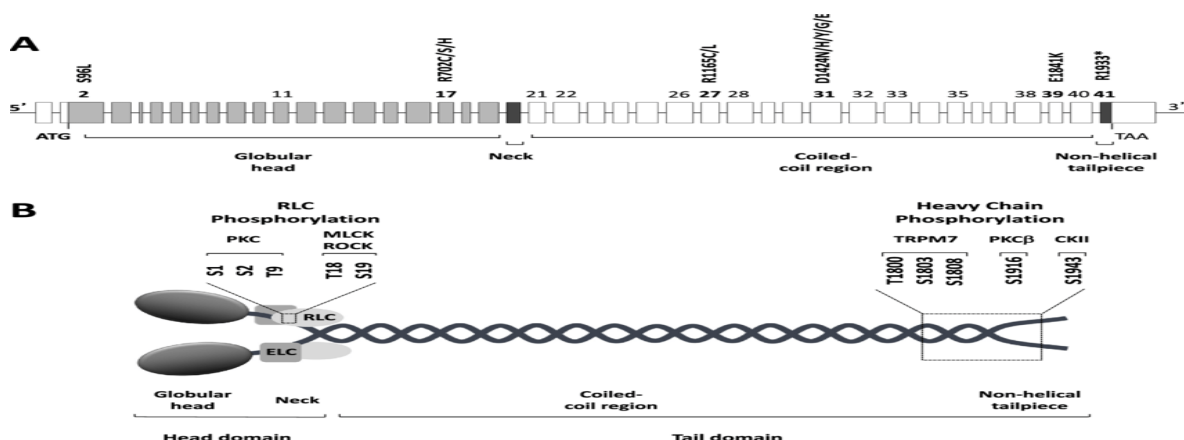


Imagen 1. Se observa el gen MYH9 que codifica la cadena pesada de la miosina IIA no muscular, indicando los números de exones afectados por 90 diferentes mutaciones responsables de la enfermedad. (Pecci, Ma, Savoia, & Aldestein, 2018)

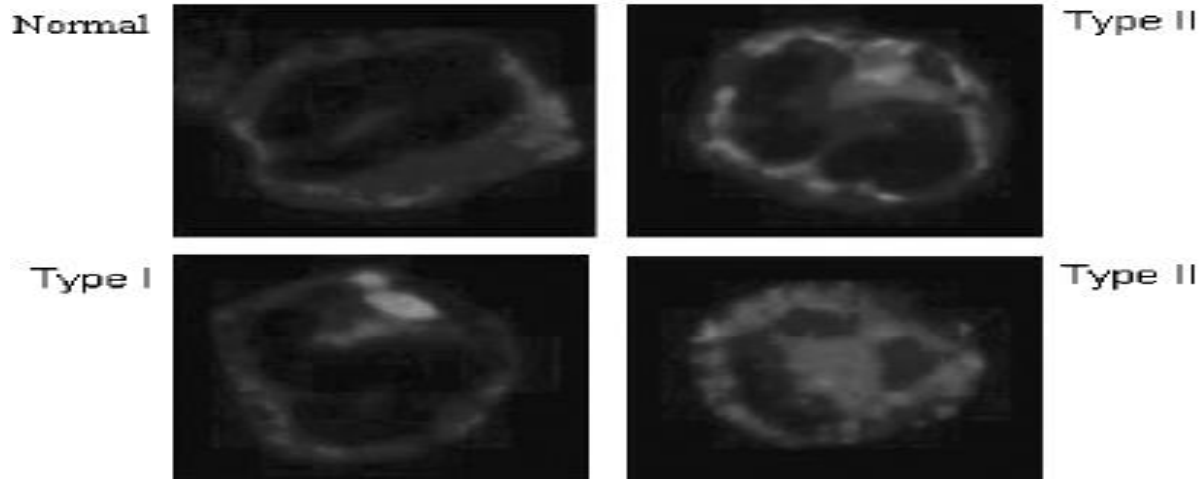


Imagen 2. Se observa 3 grupos de gránulos, en el tipo I el NMMHCA forma uno o dos focos citoplasmáticos grandes e intensamente teñidos. Los neutrófilos tipo II consisten en varias manchas citoplásmicas con forma circular u ovalada. La tinción tipo III o moteada se detecta en pacientes con EPS y macrotrombocitopenia aislada, en la que nunca se identificaron cuerpos de inclusión manchados por Wright o May-Gruunwald-Giemsa (SAITO, MATSUSHITA, YAMAMOTO, KOJIMA, & KUNISHIMA, 2005)

HEMATOLOGIA

En el síndrome de Bernard-Soulier o también llamado síndrome de las plaquetas gigantes, las células presentan un color púrpura no vascular con un número normal de plaquetas, radicando la alteración en un mal funcionalismo plaquetario. Dentro de las Congénitas se señala dos grupos.

El primer defecto radica en la Membrana en los puntos de unión de la proteína Willebrand, impidiendo así su adhesión a los bordes de las heridas vasculares y a las bolas de vidrio. Son plaquetas gigantes pseudolinfocitarias y la clínica es un síndrome hemorrágico cutáneo-mucoso. El otro grupo lo constituyen aquellas trombopatías cuyo defecto es Intraplaquetario, existiendo 2 tipos de trombopatía por déficit de sustancias con potencial agregante y las trombopatías por defecto de liberación de estas sustancias (Imagen 3). (Tusell, 1979)

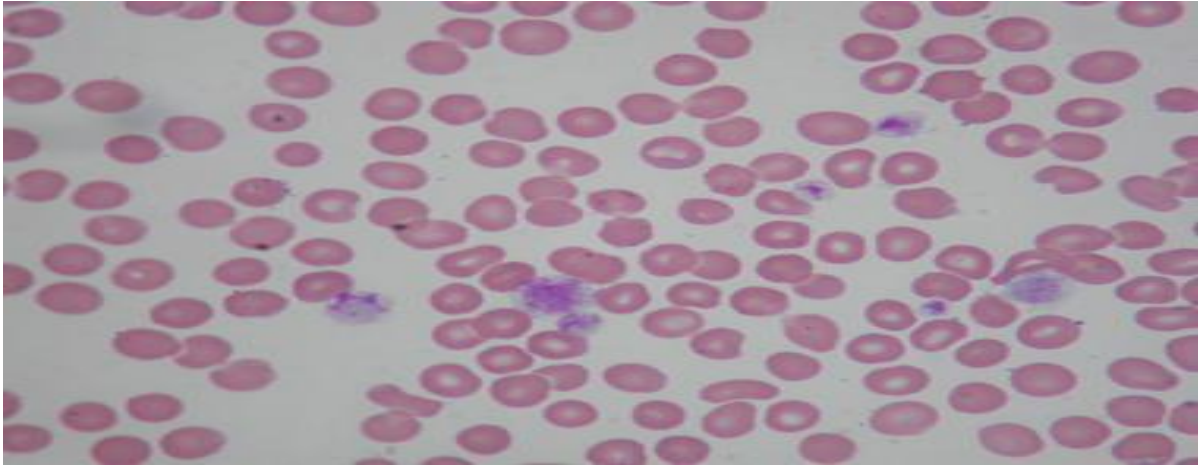


Imagen 3. Se observa un frotis periférico de paciente con síndrome de Bernard-Soulier que muestra plaquetas gigantes. (John D Geil, 2018)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas comúnmente incluyen episodios frecuentes de epistaxis⁴, sangrado gingival y cutáneo, y hemorragia asociada con un traumatismo. Aunque estas características son típicas, las comparaciones de los perfiles clínicos de los pacientes con SRS revelan una variación considerable entre los individuos. El recuento de plaquetas puede variar desde muy bajo ($<30,000 / \mu\text{L}$) hasta marginalmente bajo o normal ($\sim 200,000 / \mu\text{L}$) y en pacientes individuales puede fluctuar considerablemente durante un período de años. (José, Robert, Kharghan, & Berndt, 1998)

Los tiempos de sangrado de la piel pueden variar desde solo un poco prolongado (5 a 10 minutos) hasta más de 20 minutos. Las tendencias de sangrado asociadas con el BSS suelen ser evidentes desde la primera infancia. Sin embargo, la gravedad de los síntomas puede empeorar progresivamente o aliviarse durante la pubertad y la vida adulta. En la mayoría de los casos, los episodios de hemorragia grave se asocian con amigdalectomía, apendicectomía, esplenectomía⁵, otros

⁴ Sangrado nasal, que con frecuencia se asocia a una erosión de la parte anterior de la mucosa de la fosa nasal (zona de Kiesselbach). (Clínica Universidad de Navarra, s.f.)

⁵ Intervención que consiste en la extirpación del bazo. (Clínica Universidad de Navarra, s.f.)

procedimientos quirúrgicos, extracciones dentales, menstruaciones y embarazos, o accidentes. Las equimosis sin trauma significativo son relativamente comunes, al igual que los episodios de epistaxis espontánea y hemorragia gingival y gastrointestinal. La menorragia en mujeres premenopáusicas es de gravedad variable y en algunos casos se puede controlar con anticonceptivos orales. El embarazo en pacientes con SRS puede ser relativamente sin complicaciones o puede presentar complicaciones de gravedad variable. La hemorragia asociada con el parto generalmente se apoya en transfusiones de sangre o plaquetas y puede requerir una histerectomía para controlar el sangrado. El parto múltiple no es infrecuente. (José, Robert, Kharghan, & Berndt, 1998)

DIAGNOSTICO

Las respuestas de agregación de plaquetas de sangre total estudiadas con un agregómetro de impedancia eléctrica fueron equivalentes a las obtenidas con mayor esfuerzo utilizando plasma rico en plaquetas preparado por sedimentación de gravedad por unidad y estudiado con un agregómetro de transmisión óptica de luz. Las respuestas de agregación plaquetaria fueron normales con adenosina difosfato o estimulación con colágeno, pero ausentes con ristocetina o estimulación con plasma bovino. La radioinmunoensayo sangre entera de la glicoproteína plaquetaria expresión (GP) se realizó mediante el uso de anticuerpos yodados murinos monoclonales HP1-1D (anti-GP IIb / IIIa) y 6D1 (anti-GP Ib). Después de la incubación con sangre entera citrada, se usó la centrifugación para separar el anticuerpo unido a la célula que se cuantificó con un contador γ. La sangre total del paciente tenía un nivel normal de GP IIb / IIIa unido a células, pero un nivel sustancialmente reducido de GP Ib unido a células (5% de la media normal). Whole tinción inmunocitoquímica frotis de sangre con anticuerpos monoclonales y análisis cualitativo mediante microscopía óptica reveló una reducción considerable de la expresión de GP Ib por las plaquetas gigantes del paciente, mientras que la expresión de la GP IIb / IIIa fue normal. (NICHOLS, KAESE, GASTINEAU, OTTEMAN, & BOWIE, 1989)

DIAGNOSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal es teóricamente factible cuando el defecto genético se ha identificado en un familiar en particular. Probablemente esto no esté justificado, ya que el síndrome rara vez da lugar a hemorragias que ponen en peligro la vida. Con una buena profilaxis, se puede mantener una calidad de vida bastante normal. Además, la muestra de sangre del cordón umbilical o de las vellosidades del corion conlleva un alto riesgo de sangrado y aborto prematuro. (Francous, 2006)

TRATAMIENTO

La transfusión de plaquetas se usa para tratar el síndrome de Bernard-Soulier cuando es necesaria la cirugía o cuando existe un riesgo de hemorragia potencialmente mortal. Algunos pacientes con síndrome de Bernard-Soulier se vuelven resistentes (refractarios) a las transfusiones de plaquetas porque desarrollan anticuerpos contra la proteína GPIb. Para reducir este riesgo, ahora se recomienda el uso de transfusiones de plaquetas especialmente seleccionadas (de donantes únicos compatibles con HLA). Cuando no se dispone de plaquetas emparejadas con HLA, se pueden usar plaquetas empobrecidas en leucocitos (se trata de transfusiones de plaquetas de las cuales se han eliminado los leucocitos contaminantes de las células blancas de la sangre).

Las personas con este trastorno no deben tomar aspirina u otros medicamentos relacionados porque estos medicamentos afectan la capacidad de coagulación de la sangre (agregación plaquetaria). Se sugiere que el paracetamol, que está presente en medicamentos como el Tylenol, se usa para aliviar el dolor leve. Los agentes antifibrinolíticos (medicamentos que retrasan la descomposición de los coágulos de sangre) a menudo son útiles para ayudar a reducir el sangrado después de una cirugía menor (por ejemplo, cirugía dental) o para hemorragias nasales prolongadas. El fármaco antifibrinolítico más utilizado es el ácido tranexámico (también conocido como ácido aminocaproico épsilon). (Irene, 2018)

CONCLUSION

El síndrome de Bernard-Soulier nos muestra muchas facetas que puede ser un desafío para poder diagnosticarla, generalmente estas plaquetas presentan alteraciones en su tamaño y coloración purpúrea ya que carecen o tienen un receptor (GP) Ib-IX-V disfuncional y da como resultado una adhesión defectuosa en las paredes de los vasos sanguíneos es decir que no se formará el tapón de coagulación y esto podría conllevar a hemorragias siendo más frecuente en las mujeres por la menstruación y el parto.

Este síndrome en la mayoría de los casos los síntomas de sangrado se manifiestan rápidamente después del nacimiento o inclusive durante la infancia mediante hemorragias de tejido mucocutáneas y rara vez presentara hematomas, pero cabe recalcar que los síntomas varía entre los individuos.

Debemos tomar en cuenta que el diagnóstico temprano en los pacientes que presenta este síndrome nos ayudaría a disminuir el factor riesgo tanto en la morbilidad como mortalidad.

Bibliografía

- Corporacion de Medios Andalucia, S.A. (27 de 02 de 2015). *Granada participa en dos nuevas investigaciones sobre enfermedades raras a nivel nacional y europeo*. Obtenido de Ideal.es: <https://www.ideal.es/granada/201502/27/granada-participa-nuevas-investigaciones-20150227141955.html>
- Federacion Mundial de Hemofilia. (01 de 05 de 2012). *Síndrome de Bernard-Soulier*. Obtenido de WFH NETWORK: <https://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=946>
- Fernandez, K., Martinez, R., & Licona, T. (2013). TROMBOCITOPENIA FAMILIAR DE PLAQUETAS GIGANTES. *Facultad de Ciencias Medicas*, 48-49.
- François, L. (2006). Bernard-Soulier, síndrome de (Hemorrhagiparous thrombocytic distrofia). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 46-46.
- Francous, L. (2006). Bernard-Soulier syndrome (Hemorrhagiparous thrombocytic dystrophy). *Orphanet Journal of Rare Diseases*.
- Irene, R. (2018). *Bernard-Soulier Syndrome*. Obtenido de NATIONAL ORGANIZATION FOR RARE DISORDERS: <https://rarediseases.org/rare-diseases/bernard-soulier-syndrome/>
- John D Geil. (13 de 09 de 2018). *Bernard-Soulier Syndrome*. Obtenido de Medscape: <https://emedicine.medscape.com/article/954877-overview>
- José, L., Robert, A., Kharghan, V. A., & Berndt. (1998). Bernard-Soulier Syndrome. *Leading the way in experimental and clinical research in hematology*, 4397- 4418.
- Merino, A. (2014). DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS TROMBOCITOPENIAS. *EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLINICO*, 48-61.
- NICHOLS, W., KAESE, S., GASTINEAU, D., OTTEMAN, L., & BOWIE, W. (1989). Bernard-Soulier Syndrome: Whole Blood Diagnostic Assays of Platelets. *MAYO CLIC PROCEEDINGS*, 522–530.
- Pecci, A., Ma, X., Savoia, A., & Aldestein, R. (2018). MYH9: Structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease. *Gene wiki review*.
- Pham, A., & Wang, J. (2007). Bernard-Soulier Syndrome: An Inherited Platelet Disorder. *An Inherited Platelet Disorder. Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 1834-1836.
- SAITO, H., MATSUSHITA, T., YAMAMOTO, K., KOJIMA, T., & KUNISHIMA, S. (2005). Giant platelet syndrome. *Nagoya Medical Center and Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan*, 40-46.
- SD, W., K, M., DJ, J., NC, W., & EG., T. (1993). Double heterozygosity for mutations in the platelet glycoprotein IX gene in three siblings with Bernard-Soulier syndrome. *PubMed*, 2339-47.

Tusell, J. (1979). HEMATOLOGÍA: PURPURA. *But11. Soc. Cat. Pedia*, 225-229.