

Trastornos plaquetarios hereditarios poco frecuentes: patología molecular y aspectos diagnósticos

Infrequent hereditary platelets disorders: molecular pathology and diagnostic aspects

Lina María Martínez Sánchez^{1*}<https://orcid.org/0000-0002-9555-0843>

Alejandro Hernández Martínez¹<https://orcid.org/0000-0001-6577-9666>

Alejandro Arango Martínez¹<http://orcid.org/0000-0002-3242-0590>

¹Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

*Autor para la correspondencia:linam.martinez@upb.edu.co

RESUMEN

Introducción: Las plaquetas tienen una función clave en la hemostasia primaria a través de cuatro mecanismos fundamentales: adhesión, agregación, secreción y actividad procoagulante, todos controlados genéticamente por más de 50 genes asociados que han sido identificados. Las manifestaciones clínicas en las alteraciones hereditarias de las plaquetas suelen ser variables; aunque estas alteraciones de la coagulación suelen presentarse con una trombocitopenia notoria, también pueden exhibir trombocitopatías, en las cuales la capacidad hemostática de las plaquetas resulta afectada sin variar su número. Por tanto, existen gran variedad de manifestaciones fenotípicas y mutaciones en relación con la función plaquetaria, algunas de las cuales se explicarán más adelante.

Objetivo: Realizar revisión práctica sobre mutaciones plaquetarias hereditarias de baja incidencia y destacar la importancia de su conocimiento, correcto diagnóstico, y tratamiento precoz.

Métodos: Se realizó revisión literaria en inglés y español en MEDLINE, EMBASE, Lilacs y ScienceDirect desde mayo 2019 hasta abril 2020, con el uso de

combinación de palabras clave y términos MeSH relacionados con trombostenia, genética médica, hemostasis, agregación plaquetaria, trombopoyesis. Se efectuó análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Conclusión: Entre las alteraciones hereditarias de las plaquetas se pueden encontrar defectos en todos los mecanismos en que participan; sin embargo, la confirmación diagnóstica sigue siendo complicada por el tiempo y el costo que representa lo que ocasiona diagnósticos inadecuados que impactan en el manejo clínico y la evolución.

Palabras clave: trombostenia; genética médica; hemostasis; agregación plaquetaria; trombopoyesis.

ABSTRACT

Introduction: Platelets have a key role in primary hemostasis through four main mechanisms: adhesion, aggregation, secretion and procoagulant activity, all of these controlled by over 50 associated genes that have been identified. Clinical signs of hereditary platelets alterations are usually variable; even though these disorders of hemostasis generally course with a notorious thrombocytopenia, they also might have thrombocytopathies, in which the hemostatic capacity of platelets is affected without altering its number. According to this, there's a great variety of phenotypic manifestations and mutations that affect platelet function, some of these will be explained later on.

Objective: To make a practical review of hereditary platelets mutations that have low incidence in population and to highlight the importance of knowing about them, how to diagnose them and early treatment.

Methods: A review of literature in both Spanish and English, was done based on MEDLINE, EMBASE, Lilacs and ScienceDirect, during May 2019 and April 2020 using key words and MeSH terms such as thrombasthenia, medical genetics, hemostasis, platelets aggregation, thromopoiesis. Then, an analysis and summary of the reviewed bibliography was carried out.

Conclusion: Among the hereditary alterations of platelets, many defects can be found in every mechanism involved; however, diagnostic confirmation is still

complicated due to time and cost, causing inaccurate diagnoses that impact on clinic management and evolution.

Keywords: thrombasthenia; medical genetics; hemostasis; platelet aggregation; thrombopoiesis.

Recibido: 07/05/2020

Aceptado: 16/12/2020

Introducción

La hemostasia es un proceso muy complejo encaminado a la detención de la hemorragia; en ella se llevan a cabo múltiples procesos, es regulada por activadores e inhibidores lo que mantiene la fluidez de la sangre.⁽¹⁾ Tanto la hemostasia como la trombosis dependen de la integridad de la pared vascular; ante un daño tisular debe iniciarse la cicatrización y reparación del tejido, poner en marcha respuestas angiogénicas, incluso la formación de vasos linfáticos para facilitar el tránsito de células inmunes y proteínas.⁽²⁾ Inicialmente se produce una vasoconstricción donde las plaquetas cumplen una función fundamental en la hemostasia primaria por medio de la activación, agregación, secreción, y actividad procoagulante, procesos estos que son controlados genéticamente por más de 50 genes asociados que han sido identificados por secuenciación de nueva generación.^(3,4) Seguidamente la hemostasia secundaria tiene como finalidad la formación de fibrina.⁽¹⁾

Sin embargo, dichos procesos se pueden ver alterados por mutaciones genéticas que interfieren en la coagulación y se presentan clínicamente como cuadros de hemorragias de leves a graves o como estados protrombóticos que abarcan trombosis arterial y venosa; lo que pone en riesgo la vida de manera aguda por inestabilidad hemodinámica como sucede en el embolismo pulmonar, complicación de la trombosis o pueden manifestarse como aborto recurrente.⁽⁵⁾

Entre las alteraciones hereditarias de las plaquetas se pueden encontrar trastornos de adhesión como el síndrome de *Bernard-Soulier* (SBS) y la trombostenia de *Glanzmann* (TG), entre otras.^(1,5) En la presentación clínica opuesta están las enfermedades que propician un cuadro protrombótico como el síndrome de plaquetas pegajosas, cuyo mecanismo fisiopatológico no está completamente dilucidado, aunque estudios lo relacionan con la desregulación de glucoproteínas plaquetarias implicadas en la activación plaquetaria. Algunos estudios demuestran que en portadores del síndrome se han encontrado aumento de la expresión de selectinas (CD62), integrinas (CD51), antígenos que se expresan después de la activación plaquetaria en comparación con un grupo control.⁽⁶⁾

Las alteraciones hereditarias de las plaquetas son enfermedades raras cuya epidemiología varía según el trastorno específico y la población estudiada.^(7,8,9,10) Aunque las cifras no están del todo claras para el SBS, ciertos estudios afirman que su incidencia corresponde a uno por millón de nacidos vivos.^(9,10,11,12) Sin embargo, el total de pacientes con este síndrome puede subestimarse debido a diagnósticos iniciales erróneos.^(13,14,15,16,17) En cuanto a la TG, es poco frecuente con una prevalencia de uno en un millón; sin embargo, su ocurrencia es relativamente mayor en las sociedades donde los matrimonios consanguíneos son comunes, con una proporción similar entre hombres y mujeres, aunque con síntomas más graves para estas.^(10,11,18)

En el caso de la trombocitopenia amegacariocítica congénita (TAC), *Tamary* y otros,⁽¹⁹⁾ realizaron un estudio donde el 6% de los participantes padecía esta condición, como una de las fallas hereditarias de medula ósea registradas en 16 centros médicos en este país entre 1966 y 2007.⁽¹⁹⁾ Adicionalmente, en la comunidad de judíos askenazis se reporta una mutación fundadora, que tiene poca variabilidad genética, la frecuencia de este trastorno es de 1 por cada 75 individuos.⁽²⁰⁾

Como en los anteriores síndromes, la trombocitopenia con ausencia de radios (TAR) es una trombocitopatía genética de baja prevalencia en la población, la

cual corresponde a 0,42 casos por cada cien mil individuos.^(21,22) No obstante, esta cifra puede subestimarse dado que existe un alto registro de abortos ligados a este síndrome, existiendo la posibilidad de que su prevalencia realmente sea mayor con respecto a las cifras globales.⁽²³⁾

El síndrome de plaquetas pegajosas (SPP) es el segundo tipo de trombofilia hereditaria más frecuentemente, asociada con trombosis venosa, con una incidencia estimada de trombosis del 21%.^(5,24) Su prevalencia en la literatura no resulta clara debido a la poca documentación de casos y una precaria correlación entre los eventos protrombóticos.^(5,25) Pese a esto, se le atribuye la responsabilidad del 23% de las trombosis arteriales de etiología inexplicable y 14% de las venosas.⁽²⁶⁾ La Facultad de medicina de *Jessenius* en Eslovaquia, reporta una incidencia de hasta el 18,8 % de abortos espontáneos y trombofilia asociada al SPP, en una población estudiada entre 2005 y 2017.⁽²⁷⁾

Sin embargo, la confirmación diagnóstica y el diagnóstico diferencial de estas enfermedades es complicado, requieren de mucho tiempo y tienen costos elevados, por lo tanto, muchos pacientes no son diagnosticados adecuadamente.⁽³⁾

En el presente trabajo se analizan las principales mutaciones relacionadas con los trastornos en la coagulación y estados protrombóticos a fin de enfatizar acerca de la importancia de su conocimiento, adecuado enfoque diagnóstico y tratamiento precoz, el cual pudiese servir como instrumento de formación para profesionales de la salud y de laboratorio, en su identificación y enfoque diagnóstico.

Métodos

Se realizó revisión de la literatura, en inglés y español, en MEDLINE, EMBASE, Lilacs y Science Direct entre mayo de 2019 y abril del 2020, con el uso de combinación de palabras clave y términos MeSH relacionados con trombostenia, genética médica, hemostasis, agregación plaquetaria, trombopoyesis. El 92,68%

de los trabajos seleccionados incluyeron artículos originales, de revisión, reportes de caso, estudios poblacionales publicados entre los años 2015-2020, el 7,32% restante, correspondió a los años anteriores. Se realizó análisis y resumen de la bibliografía revisada, teniendo en consideración los aspectos más importantes referidos al tema.

Análisis y síntesis de la información

Trastornos plaquetarios hereditarios poco frecuentes

Las manifestaciones clínicas en las alteraciones hereditarias de las plaquetas suelen ser variables, aunque estos desórdenes de la hemostasia suelen presentarse con una trombocitopenia notoria, también pueden exhibir trombocitopatías, en las cuales la capacidad hemostática de las plaquetas resulta afectada sin variar su número.⁽²⁸⁾ Por tanto, existen gran variedad de manifestaciones fenotípicas y mutaciones en relación con la función plaquetaria, algunas de las cuales se explicarán a continuación.⁽¹⁰⁾

Síndrome de Bernard-Soulier (SBS)

Esta alteración, de carácter autosómico recesivo, presenta mutaciones genéticas que modifican la adhesión plaquetaria.^(14,29,30) Los genes que se ven afectados son aquellos que codifican proteínas del complejo Ib-V-IX, el cual se encarga de la adherencia al colágeno o al factor de Von Willebrand (FvW) unido a las plaquetas.^(30,31) Estos pacientes podrán presentar equimosis, epistaxis, gingivorragias, menorragias y hemorragias en el tracto digestivo, además de observarse trombocitopenia y plaquetas de mayor tamaño.^(11,15,32)

Existen motivos que generan retraso en el diagnóstico del SBS hereditario, como la trombocitopenia que puede confundirse e incluso diagnosticarse erróneamente como trombocitopenia inmune (PTI); de hecho, hasta 38% de casos de SBS han sido diagnosticados previamente como PTI y recibieron tratamiento para esta.⁽¹⁴⁾

El complejo glucoproteico Ib-IX-V se forma gracias a la interacción entre las subunidades GPIIb, GPIX y GPV mediada por puentes disulfuro y enlaces no covalentes.⁽³³⁾ Las proteínas de este complejo receptor, son el resultado de la expresión de los genes GP1BA, GP1BB, GP9 y GP5, de los cuales han sido descritas las siguientes mutaciones en GP1BA, GP1BB y GP9.^(14,15,27,31,34)

La mutación del gen GP1BA es la que se asocia con mayor frecuencia al SBS, y con menor frecuencia mutaciones en GP1BB y GP9.⁽¹³⁾ La mayoría de las mutaciones son bialélicas (homocigotas), pero en algunos casos presentan patrón autosómico dominante a causa de mutaciones monoalélicas.^(15,16,33,34) En estudio realizado en 211 familias, se encontró que 85% de los sujetos presentaban una mutación homocigota para esta enfermedad.⁽¹³⁾

Se han reportado cuatro deleciones en el gen GP9, tres de estas muy grandes, identificadas en individuos con discapacidades del desarrollo o anomalías congénitas; la cuarta, se identifica como una deleción grave que abarca el gen GP9 con límites desconocidos; sin embargo, faltan datos sobre la cigosidad y su caracterización clínica.⁽¹⁵⁾

Además de mediar la unión al FvW, que es su función principal, el dominio N-terminal de GPIIb también es un sitio de anclaje clave para múltiples interacciones entre las plaquetas y la matriz extracelular, la trombina, las P selectinas, las integrinas, los factores de coagulación y el quinínogeno.^(16,34) Así, el sangrado anormal en el SBS se debe a la interacción ineficaz FvW-GPIIb plaquetario adhesivo, plaqueta-plaqueta e inclusive la biogénesis defectuosa de trombina.⁽³⁵⁾

De acuerdo con el estudio realizado por *Li* y otros, es importante que, si un paciente tiene manifestaciones que incluyen sangrado mucocutáneo recurrente, valores normales de volumen medio plaquetario, porción de plaquetas grandes y sus padres son consanguíneos, debe sospecharse un SBS⁽³⁰⁾ y en esta condición realizar secuenciación de genes para detectar mutaciones del complejo GPIIb-IX-V.⁽³¹⁾

Trombastenia de Glanzmann (TG)

Es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación que involucra los genes IIb/IIIa, que codifican para una glucoproteína de membrana plaquetaria, lo que dificulta la formación del coágulo, ya que actúan como receptores del fibrinógeno en la superficie plaquetaria y son determinantes en la agregación.^(10,18,36) La clínica de estos pacientes abarca sangrado mucocutáneo con una gravedad variable, epistaxis espontánea, sangrado de las encías, equimosis, fuerte sangrado menstrual, sangrado gastrointestinal, hematuria y sangrado traumático o postoperatorio.⁽¹⁰⁾

En la TG se ven involucrados los genes ITGA2B e ITGB3, localizados en el cromosoma 17 que codifican para dicha integrina.^(18,37,38,39) Se han identificado por lo menos 255 mutaciones en los genes relacionados con la TG, entre las que puede identificarse mutaciones puntuales, deleciones e inserciones con cambio en el marco de lectura.^(18,40)

La TG se puede dividir en tres tipos I, II y III. En pacientes con el tipo I, las plaquetas no pueden formar un coágulo de fibrina, carecen de depósitos internos de fibrinógeno y menos del 5% de GP IIb / IIIa presente en la plaqueta; estos pacientes pueden mostrar síntomas de sangrado grave. Los pacientes con TG tipo II tienen una reducción en la capacidad de retraer el coágulo de fibrina, bajos niveles de fibrinógeno y 10-25% GP IIb / IIIa presente en la superficie plaquetaria. El tipo III es un trastorno cualitativo en el cual las plaquetas tienen una capacidad diferencial para retraer el coágulo, contienen niveles considerables de fibrinógeno plaquetario y puede tener hasta el 100% del receptor GP IIb / IIIa en niveles normales.^(10,18)

Trombocitopenia amegacariocítica congénita (TAC)

Se caracteriza por fallo de la médula ósea, tiene herencia autosómica recesiva, en la cual la mayoría de los pacientes presentan una mutación en el gen c-mpl del receptor de la trombopoyetina (TPO).⁽⁴¹⁾ La TPO pertenece a la familia de las citoquinas, y desempeña una función importante en la trombopoyesis, pues

genera un estímulo de maduración y proliferación de megacariocitos a través de células madre hematopoyéticas.⁽⁴¹⁾

Como en los anteriores síndromes, la TAC se manifiesta comúnmente por el sangrado mucocutáneo.⁽¹³⁾ Según estudios, se evidencia que dicha afección puede producir complicaciones como sangrado intracraneal, sangrado pulmonar, retraso mental y deficiencia en la hormona de crecimiento correlacionada con hem siderosis hipofisaria.^(42,43)

El tipo de mutación en el gen c-mpl del receptor de la TPO define el curso de la enfermedad, ya que el proceso de formación de plaquetas depende de la funcionalidad del citoesqueleto, este lleva a cabo la función de generar y dirigir los cambios conformacionales necesarios para llevar a cabo el proceso de activación plaquetaria.^(44,45) Igualmente, el producto del gen c-mpl actúa como regulador de la diferenciación de células madre hematopoyéticas a megacariocitos tempranos, en conjunto con factores de transcripción como GATA1, RUNX1, HOXA11, entre otros. Si estos factores se ven afectados por alguna mutación, las manifestaciones clínicas tendrán cierta presentación.^(41,43,44)

Se han identificado siete mutaciones diferentes en la región codificante del gen c-mpl en los pacientes con TAC: cinco se encuentran en el exón 3, una en 5 y otra en el 2. En el exón 3, se encuentra la delección de una timina, evento que provoca un cambio de lectura, lo cual induce un codón de parada prematuro.⁽⁴⁵⁾ De estas mutaciones, cinco presentan una delección completa, lo que puede empeorar el curso clínico de la enfermedad.⁽⁴⁵⁾

En cuanto a su clasificación clínica, se han propuesto tres grupos: I, II y III, donde la presentación clínica del tipo I es la forma grave, pues se elimina por completo el gen c-mpl; el tipo II es su forma leve con aumento del recuento de plaquetas durante el primer año de vida y fallo en la médula ósea alrededor de los 3 a 6 años, y finalmente el tipo III presenta una trombopoyesis ineficaz, pero sin defectos en c-mpl.^(41,42,46)

Trombocitopenia con ausencia de radios (TAR)

En esta condición se encuentran manifestaciones clínicas como ausencia bilateral de radios y una reducción en el número de plaquetas acompañada de talla baja, braquicefalia, microcefalia, hipertelorismo, micrognatia, entre otros.^(47,48)

Pueden presentarse complicaciones como hemoptisis, hematemesis, melenas y sangrado cerebro vascular igual que en la TAC.⁽⁴⁹⁾

Es el resultado del polimorfismo de un único nucleótido (SNP - *single nucleotide polymorphism*) no codificante, situado en la región 5' UTR, del primer intrón del gen RBM8A y de una microdelección del cromosoma 1q21.1.⁽⁴⁹⁾ Su patrón de herencia no ha sido del todo determinado, algunos informes lo describen como autosómico recesivo, mientras otros registros médicos reportan que es de carácter autosómico dominante.⁽⁵⁰⁾

Desde el punto de vista molecular, entre los genes analizados se encuentra el homeobox (HOX), que codifica para un grupo de proteínas de unión a ADN (ácido desoxirribonucleico) cuya función es regular la expresión génica, diferenciación celular, morfogénesis y múltiples procesos hematopoyéticos desde la autorrenovación, proliferación, diferenciación y leucemogénesis.^(51,52)

Aunque los genes HOXA10, HOXD11 y HOXA11 se correlacionan con el desarrollo radio-ulnary la diferenciación de megacariocitos durante el desarrollo embrionario, no hay evidencia científica de mutaciones en ellos entre pacientes con TAR. No obstante, se propone que el gen HOXB4 es imprescindible en la trombopoyesis, puesto que interviene en la transición de su fase embrionaria a la definitiva.⁽⁵³⁾ Además, se ha identificado un fenotipo clínico relacionado con una mutación puntual en el gen HOXA11 en pacientes con trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radio-ulnar, síndrome diferente de la TAR, en el que se evidencia la importancia de un correcto plegamiento a nivel de la tercera hélice de este dominio en la unión al ADN, pues esta se ve afectada por la delección de una de sus bases de su homeodominio.⁽⁵³⁾ Así pues, los estudios atribuyen el

genotipo del síndrome cuando sucede una mutación en el gen RBM8A, cuya localización cromosómica es 1q21.1.⁽⁵³⁾

Síndrome de plaquetas pegajosas (SPP)

Es un trastorno plaquetario autosómico dominante que se asocia con trombosis arterial y venosa. Se caracteriza principalmente por hiperagregación plaquetaria luego de un estímulo de activadores como ADP y epinefrina.^(5,54) Actualmente se describen 3 subtipos de hiperagregabilidad plaquetaria: el tipo I corresponde a la hiperagregabilidad inducida por ambos agonistas; el tipo II corresponde a la hiperagregabilidad inducida solamente por epinefrina y, el tipo III hace referencia a la hiperagregabilidad inducida solo por ADP.⁽²⁷⁾ Se sugiere que las proteínas responsables son las glucoproteínas de membrana plaquetaria o las vías de señalización intracelular involucradas en la activación y agregación.⁽⁵⁵⁾

La trombosis arterial y venosa tienen localizaciones poco frecuentes, como es el caso de la circulación en la retina o en los senos cerebrales, especialmente en pacientes jóvenes.⁽⁵⁾ También se presenta de manera recurrente isquemia coronaria, migrañas repetitivas, restricción del crecimiento intrauterino y trastornos de la microcirculación placentaria, que predispone a eventos tales como preeclampsia, eclampsia y abortos espontáneos.^(24,56) En la literatura se documenta amplia evidencia acerca de complicaciones durante la gestación y daños del nervio óptico.^(24,57)

Un análisis molecular permitió identificar 7 genes involucrados en el genotipo de este síndrome: el receptor de agregación endotelial plaquetaria (PEAR1), el retrovirus murino sitio 1 de integración (MRV11), la Januscinasa 2 (JAK2), la proteína plaquetaria básica (PPBP), el receptor adrenérgico alfa2A (ADRA2A) y el Sonic Hedgehog (SHH).⁽⁵⁴⁾

El ADRA2A pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G, se expresa en neuronas presinápticas, tejido sanguíneo y desde luego en plaquetas. La interacción entre plaquetas y epinefrina da inicio al proceso de activación y agregación plaquetaria que es inducida por la epinefrina y mediada por ADRA2A, mientras que las JAK se encargan de la transducción de señales.^(58,59,60)

El receptor PEAR1 plaquetario se expresa frecuentemente en el tejido epitelial y en los megacariocitos y, es reconocible su participación en un amplio rango de procesos biológicos, entre ellos la hemostasia, lo que involucra a la glucoproteína GP IIb/IIIa.

Algunos estudios atribuyen a este receptor de agregación endotelial un mecanismo de acción inducido por contacto plaquetario, con un amplio rango de respuesta frente a agonistas plaquetarios ligados a rasgos identificados con polimorfismos de un solo nucleótido de genes codificantes para proteínas plaquetarias.⁽⁶¹⁾ Por lo tanto, una elevada expresión del receptor de agregación endotelial plaquetaria es causante de hiperagregabilidad, lo que eleva su respuesta a ligandos GPVI y como consecuencia desencadena eventos trombóticos.⁽⁶²⁾

Mutaciones asociadas

Los síndromes mencionados, en su mayoría corresponden a enfermedades huérfanas, donde es posible asociar más de una mutación. En la tabla se exponen algunos de los genes afectados en las patologías plaquetarias que se han mencionado, junto con su producto de codificación.^(7,8,9,10,11,12,30,63,64,65,66,67,68)

Tabla - Mutaciones asociadas a alteraciones hereditarias de las plaquetas

Síndrome	Genes afectados	Producto del gen
Síndrome de Bernard-Soulier	GP1BA	Glicoproteína 1b
	GP1BB	Glicoproteína 1bβ
	GP9	Glicoproteína IX
Trombastenia de Glanzmann	ITGA2B	Glicoproteína IIb
	ITGB3	Glicoproteína IIIa
Trombocitopenia amegacariocítica congénita	C-MPL	Receptor de trombopoyetina
	GATA1	Factor transcripción
	RUNX1	Factor transcripción
	HOXA11	Factor transcripción
	TYK2	Factor transcripción
	STAT3	Factor transcripción
Trombocitopenia con ausencia de radios	STAT5	Factor transcripción
	HOXB4	Intermediario de la trombopoyesis
Síndrome de plaquetas pegajosas	RBM8A	Proteína de unión a RNA mensajero
	PEAR1	Receptor de agregación endotelial plaquetaria
	MRVI1	Proteína de señalización celular
	JAK2	Proteína de señalización celular
	PPBP	Proteína plaquetaria básica
	ADRA2A	Receptor adrenérgico Alfa-2A
	SHH	Ligando de la vía de señalización Sonic Hedgehog

Diagnóstico de las alteraciones plaquetarias hereditarias de baja incidencia

Las pruebas de agregación plaquetaria, exomas, citometrías y paneles genéticos se usan como método para enfocar un diagnóstico, al cual se llega mediante una meticulosa anamnesis indagando sobre antecedentes familiares de sangrados recurrentes, infecciones, muertes de familiares a edad temprana o relacionadas con sangrados, siendo este interrogatorio clave a la hora de establecer una sospecha diagnóstica.^(69,70,71,72,73) No obstante, un diagnóstico correcto representa una tarea difícil, pues algunas veces se busca controlar el sangrado más que

identificar la causa, incluso puede llegar a ser imposible determinar su etiología si no se conoce el curso clínico de la enfermedad.⁽⁷³⁾ Otro aspecto importante a la hora de confirmar las sospechas diagnósticas es la correcta interpretación de los resultados, por eso el clínico debe saber qué examen es el estándar de oro según su sospecha, tener claridad de qué busca y qué significado tiene la prueba, a continuación, se mencionan algunos aspectos importantes sobre algunas pruebas que deben realizarse.⁽⁷⁴⁾

Citometría de flujo

Es una prueba que evalúa las principales glicoproteínas de membrana, fundamentales para la cascada de coagulación, para ello se usan anticuerpos específicos que reconocen cada complejo de membrana, estos son alguno de ellos anti-CD41 (GPIIb/IIIa), anti-CD61 (GPIIIa), anti-CD42B (GPIb).⁽⁷⁵⁾ Otro uso importante de esta prueba es el estudio de plaquetas activadas por medio de PAC-1, el cual es un anticuerpo monoclonal que reconoce al receptor GPIIb/IIIa, por lo tanto, este tipo de reactivo permite identificar plaquetas que pueden unirse al fibrinógeno por medio de su receptor y mediar la agregación plaquetaria.⁽⁷⁵⁾ También puede evaluarse la granulosidad de la plaqueta gracias a la expresión del antígeno CD63, estimulando con agonistas de la agregación plaquetaria como el trifosfato de adenosina (ATP).^(34,76)

Agregometría

Es la técnica de referencia a la hora de analizar la agregación plaquetaria, existen varios tipos, de los cuales el más usado es la agregometría de transmisión de luz (LTA), en ella se ha estandarizado el uso de cinco agonistas como colágeno, difosfato de adenosina (ADP), ácido araquidónico, epinefrina y ristocetina; con estos, la especificidad es alta en los patrones de coagulación en enfermedades como la TG y SBS; en el caso de no obtener un patrón de coagulación, se recomienda usar un panel de agonistas más amplio.^(5,10,36,76,77,78) La LTA es de referencia pero tiene gran variabilidad y poca reproducibilidad por ello es recomendable confirmar los hallazgos en una segunda muestra.⁽¹⁸⁾

Tromboelastografía (TEG)

Es un ensayo hemostático que mide la hemostasia a partir del fortalecimiento del coágulo hasta la fibrinólisis. Es considerada una prueba de carácter fisiológico ya que funciona a temperatura corporal y evalúa todos los componentes celulares y enzimáticos en la sangre; se trata de una prueba rápida y rentable.⁽¹⁰⁾

Secuenciación de nueva generación

Este tipo de prueba permite la secuenciación de ADN, aporta resultados más rápidos con un costo menor que la secuenciación convencional. Permite analizar fragmentos completos de material genético, estudios de interacción proteína-ADN e inclusive estudios de metilación, obteniendo como resultado la detección de mutaciones involucradas en los síndromes mencionados.^(15,79,80,81,82)

Consideraciones finales

La evidencia expuesta demuestra la necesidad de establecer un diagnóstico oportuno que permita minimizar la morbimortalidad según el caso del paciente. Para ello es necesaria la actualización continua por parte del personal médico, especialmente en estas enfermedades hereditarias, ya que pueden dilucidarse nuevos mecanismos fisiopatológicos que permitan establecer blancos terapéuticos más efectivos y optimizar las ayudas diagnósticas, lo cual implica hacer hincapié en la capacitación de interpretar los resultados para mejorar la eficiencia del diagnóstico. Todo esto permite destinar mejor los recursos tanto para el sistema de salud como para el paciente, además de mejorar sus síntomas, por ende, la calidad de vida que es una prioridad para el personal médico.

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez Dávila SDC, Guzmán Silahua S, Barrero Rocha SG, Rubio Jurado B, Nava Zabala AH. Hemostasia y factores asociados a tendencia trombótica. *RevMexClinMedLab*. 2019;66(4):227-33.

2. Lim L, Bui H, Farrelly O, Yang J, Li L, Enis D et al. Hemostasis stimulates lymphangiogenesis through release and activation of VEGFC. *Blood*. 2019;134(20):1764-75.
3. Shim YJ. Genetic classification and confirmation of inherited platelet disorders: current status in Korea. *ClinExpPediatr*. 2020;63(3):79-87.
4. López Onieva L, Montes R, Lamolda M, Romero T, Ayllon V, Lozano ML et al. Generation of induced pluripotent stem cell (iPSCs) from a Bernard-Soulier syndrome patient carrying a W71R mutation in the GPIX gene. *Stem Cell Res*. 2016;16(3):692-5.
5. Kubisz P, Stanciakova L, Stasko J, Dobrotova M, Skerenova M, Ivankova J et al. Sticky platelet syndrome: an important cause of life-threatening thrombotic complications. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(1):21-35.
6. Kubisz P, Holly P, Stasko J. Sticky Platelet Syndrome: 35 Years of Growing Evidence. *SeminThrombHemost*. 2019;45(1):61-8.
7. SoutoFilho JTD, Ribeiro HAA, Fassbender IPB, Ribeiro JMMC, Ferreira Júnior WDS, Figueiredo LCS. Bernard-Soulier syndrome associated with 22q11.2 deletion and clinical features of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019;30(8):423-5.
8. Israels SJ, El-Ekiaby M, Quiroga T, Mezzano D. Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding. *Haemophilia*. 2010;5:152-9.
9. BastidaEizaguirre M, Pereda Vicandi A, PujanaZaldegui I. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia in a 12 year old boy with no signs of pancytopenia: molecular analysis. *An Pediatr*. 2008;68(4):353-6.
10. Ahammad J, Kamath A, Shastry S, Chitlur M, Kurien A. Clinico-hematological and thromboelastographic profiles in glanzmann's thrombasthenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31(1):29-34.
11. NurdenAT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. *Haematologica*. 2020;105(8):2004-19.
12. Botero JP, Lee K, Branchford BR, Bray PF, Freson K, Lambert MP et al. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates. *Haematologica*. 2020;105(4):888-94.

13. Punt MC, Schuitema P, Bloemenkamp K, Kremer Hovinga I, van Galen K. Menstrual and obstetrical bleeding in women with inherited platelet receptor defects-A systematic review. *Haemophilia*. 2020;26(2):216-27.
14. Fiore M, De Thoré C, Randrianaivo-Ranjatoelina H, Baas MJ, Jacquemont ML, Dreyfus M et al. High prevalence of the natural Asn89Asp mutation in the GP1BB gene associated with Bernard-Soulier syndrome in French patients from the genetic isolate of Reunion Island. *Br J Haematol*. 2020;189(3):67-71.
15. Ghalloussi D, Rousset-Rouvière C, Popovici C, Garaix F, Saut N, Saultier P et al. Bernard-Soulier syndrome: first human case due to a homozygous deletion of GP9 gene. *Br J Haematol*. 2020;188(6):87-90.
16. Boeckelmann D, Hengartner H, Greinacher A, Nowak-Göttl U, Sachs UJ, Peter K et al. Patients with Bernard-Soulier syndrome and different severity of the bleeding phenotype. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;67:69-74.
17. NurdenAT, Pillois X. ITGA2B and ITGB3 gene mutations associated with Glanzmann thrombasthenia. *Platelets*. 2018;29(1):98-101.
18. Perez J, Lee K, Branchford BR, Bray PF, Freson K, Lambert MP et al. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates. *Haematologica*. 2020;105(4):888-94.
19. Tamary H, Nishri D, Yacobovich J, Zilber R, Dgany O, Krasnov T et al. Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry. *Haematologica*. 2010;95(8):1300-7.
20. J alas C, Anderson SL, Laufer T, Martimucci K, Bulanov A, Xie X et al. A founder mutation in the MPL gene causes congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT) in the Ashkenazi Jewish population. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;47(1):79-83.
21. Kumar C, Sharma D, Pandita A, Bhalerao S. Thrombocytopenia absent radius syndrome with Tetralogy of Fallot: a rare association. *Int Med Case Rep J*. 2015;8:81-5.
22. Manukjan G, Bösing H, Schmutz M, Strauß G, Schulze H. Impact of genetic variants on haematopoiesis in patients with thrombocytopenia absent radii (TAR) syndrome. *Br J Haematol*. 2017;179(4):606-17.

23. Fátima S, Siddiqui W. Thrombocytopenia-absent Radius Syndrome with Vitamin B12 Deficiency: Case Report with Literature Review. AJMAH. 2017;4(3):1-5.
24. Ruiz-Delgado GJ, Cantero-Fortiz Y, Mendez-Huerta MA, Leon-Gonzalez M, Nuñez-Cortes AK, Leon-Peña AA et al. Primary Thrombophilia in Mexico XII: Miscarriages Are More Frequent in People with Sticky Platelet Syndrome. Turk J Haematol. 2017;34(3):239-43.
25. Škereňová M, Sokol J, Biringer K, Ivanková J, Staško J, Kubisz P et al. GP6 Haplotype of Missense Variants is Associated with Sticky Platelet Syndrome Manifested by Fetal Loss. ClinApplThrombHemost. 2018;24(1):63-9.
26. Rodriguez L, Castillo D. El síndrome de las plaquetas pegajosas y su diagnóstico en el laboratorio. Rev CubanaHematolInmunolHemoter . 2011;27(4):382-8.
27. Sokol J, Skerenova M, Biringer K, Simurda T, Kubisz P, Stasko J. Glycoprotein VI Gene Variants Affect Pregnancy Loss in Patients with Platelet Hyperaggregability. ClinApplThrombHemost. 2018;24(9):202-8.
28. Dupuis A, Gachet C. Inherited platelet disorders: Management of the bleeding risk. TransfusClin Biol. 2018;25(3):228-35.
29. 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(5):621-32.
30. 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. ActaHaematol. 2020;143(1):60-4.
31. Reisi N. Bernard-Soulier syndrome or idiopathic thrombocytopenic purpura: A case series. Caspian J Intern Med. 2020;11(1):105-9.
32. Sandrock-Lang K, Wentzell R, Santoso S, Zieger B. Inherited platelet disorders. Hamostaseologie. 2016;36(3):178-86.
33. Boisseau P, Debord C, Eveillard M, Quéméner 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. 2018;29(3):316-8.
34. Özdemir ZC, DüzenliKar Y, Ceylaner S, Bör Ö. A novel mutation in the GP1BA gene in Bernard-Soulier syndrome. Blood Coagul Fibrinolysis. 2020;31(1):83-6.

35. Elmahmoudi H, Achour M, Belhedi N, Ben Neji H, Zahra K, Meddeb B et al. The Glanzmann's Thrombasthenia in Tunisia: A Cohort Study. *J Hematol.* 2017;6(2-3):44-8.
36. Compton F, Sarode R, Rutherford C, Curtis B, De Simone N. Acquired Glanzmann's thrombasthenia: Diagnosis aided by platelet aggregation mixing study. *Haemophilia.* 2020;26(2):41-3.
37. Buitrago L, Rendon A, Liang Y, Simeoni I, Negri A; ThromboGenomics Consortium, Filizola M, Ouwehand WH, Collier BS. *αIIbβ3* variants defined by next-generation sequencing: predicting variants likely to cause Glanzmann thrombasthenia. *Proc Natl AcadSci U S A.* 2015;112(15):1898-907.
38. NurdenAT, Pillois X, Fiore M, Alessi MC, Bonduel M, Dreyfus M et al. Expanding the Mutation Spectrum Affecting *αIIbβ3* Integrin in Glanzmann Thrombasthenia: Screening of the *ITGA2B* and *ITGB3* Genes in a Large International Cohort. *Hum Mutat.* 2015;36(5):548-61.
39. Karaman K, Yürektürk E, Geylan H, Yaşar AŞ, Karaman S, Aymelek HS et al. Identification of three novel pathogenic *ITGA2B* and one novel pathogenic *ITGB3* mutations in patients with hereditary Glanzmann's thrombasthenia living in Eastern Turkey. *Platelets.* 2020:1-5.
40. Poon MC, Di Minno G, d'Oiron R, Zotz R. New Insights into the Treatment of Glanzmann Thrombasthenia. *Transfus Med Rev.* 2016;30(2):92-9.
41. Pecci A, Ragab I, Bozzi V, Rocco D, Barozzi S, Ali H et al. Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostim. *EMBO Mol Med.* 2018;10(1):63-75.
42. Eshuis-Peters E, Versluys AB, Stokman MF, van der Crabben SN, NijBijvank SW, van Wezel-Meijler G. Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia Type II Presenting with Multiple Central Nervous System Anomalies. *Neuropediatrics.* 2016;47(2):128-31.
43. Newman LA, Luter MA, Davis DB, Abdul-Rahman OA, Johnson JM, Megason GC. Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia: A Case Series Indicating 2 Founder Variants in the Mississippi Band of Choctaw Indians. *J PediatrHematolOncol.* 2017;39(7):573-5.

44. Rivera J, Palma-Barqueros V, Vicente V, Lozano ML. Trastornos plaquetarios congénitos: ayer y hoy. *Haematología*. 2018;22:191-209.
45. González-Villalva A, Bizarro Nevares P, Rojas-Lemus M, López-Valdez N, Ustarroz-Cano M, Barbosa-Barrón F et al. El megacariocito: una célula muy original. *RevFacMed (Méx.)*. 2019;62(1):6-18.
46. Lambert MP. Congenital thrombocytopenia. In: Beth H. Shaz BH, Hillyer CD, Reyes Gil M, eds. *Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects*; 3th ed. New York: Elsevier;2019: 571-80
47. Lavaut Sánchez K, Castillo González D. Aspectos genéticos moleculares del síndrome de trombocitopenia con ausencia de radios. *Rev CubanaHematolInmunolHemoter*. 2020;36(1):e:1125.
48. Al-Qattan MM. The Pathogenesis of Radial Ray Deficiency in Thrombocytopenia-Absent Radius (TAR) Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016;26(11):912-6.
49. Tassano E, Gimelli S, Divizia MT, Lerone M, Vaccari C, Puliti A et al. Thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome due to compound inheritance for a 1q21.1 microdeletion and a low-frequency noncoding RBM8A SNP: a new familial case. *MolCytogenet*. 2015;8:87.
50. Chetan K, Deepak S, Aakash P, Sanjay B. Thrombocytopenia absent radius syndrome with tetralogy of Fallot: a rare association. *Int Med Case Rep J*. 2015;8:81-5.
51. Kurscheid S, Bady P, Sciuscio D, Samarzija I, Shay T, Vassallo I et al. Chromosome 7 gain and DNA hypermethylation at the HOXA10 locus are associated with expression of a stem cell related HOX-signature in glioblastoma. *Genome Biol*. 2015 Jan;16(1):16. doi: 10.1186/s13059-015-0583-7.
52. Miertuš J, Maltese PE, Hýblová M, Tomková E, Ďurovčíková D, Rísová V et al. Expanding the phenotype of thrombocytopenia absent radius syndrome with hypospadias. *J Biotechnol*. 2020;311:44-8.
53. Zou D, McSweeney C, Sebastian A, Reynolds DJ, Dong F, Zhou Y et al. A critical role of RBM8a in proliferation and differentiation of embryonic neural progenitors. *Neural Dev*. 2015;10:18.

54. Salvagno GL, Pavan C, Lippi G. Rare thrombophilic conditions. *Ann Transl Med.* 2018;6(17):342.
55. Sokol J, Skerenova M, Ivankova J, Simurda T, Stasko J. Association of Genetic Variability in Selected Genes in Patients with Deep Vein Thrombosis and Platelet Hyperaggregability. *ClinApplThrombHemost.* 2018;24(7):1027-32.
56. Ocampo-Salgado C, Duque-Ramirez M, Serna-Posada M, Díaz-Martínez JC, Aristizábal-Aristizábal J. Trombosis venosa subclavia asociada a electrodo de marcapasos y síndrome de la plaqueta pegajosa. *RevColombCardiol.* 2018;25(2):154-61.
57. Vallejo-Villalobos MF, Gomez-Cruz GB, Cantero-Fortiz Y, Olivares-Gazca M, Murrieta-Alvarez I, Reyes-Nuñez V et al. Primary Thrombophilia XIV: Worldwide Identification of Sticky Platelet Syndrome. *SeminThrombHemost.* 2019;45(4):423-8.
58. Eicher JD, Xue L, Ben-Shlomo Y, Beswick AD, Johnson AD. Replication and hematological characterization of human platelet reactivity genetic associations in men from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(2):343-50.
59. Eto K, Kunishima S. Linkage between the mechanisms of thrombocytopenia and thrombopoiesis. *Blood.* 2016;127(10):1234-41.
60. Lee EJ, Dykas DJ, Leavitt AD, Camire RM, Ebberink E, García de Frutos P et al. Whole-exome sequencing in evaluation of patients with venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2017;1(16):1224-37.
61. Tunjungputri RN, Li Y, de Groot PG, Dinarello C, Smeekens S, Jaeger M et al. The Inter-Relationship of Platelets with Interleukin-1 β -Mediated Inflammation in Humans. *ThrombHaemost.* 2018;118(12):2112-25.
62. Ansari N, Najafi S, Shahrabi S, Saki N. PEAR1 polymorphisms as a prognostic factor in hemostasis and cardiovascular diseases. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51;89-95.
63. Yagmur E, Bast E, Mühlfeld AS, Koch A, Weiskirchen R, Tacke F et al. High Prevalence of Sticky Platelet Syndrome in Patients with Infertility and Pregnancy Loss. *J Clin Med.* 2019;8(9):1328.

64. Travessa AM, Dias P, Santos A, Custódio S, Sousa A, Sousa AB. Upper limb phocomelia: A prenatal case of thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndrome illustrating the importance of chromosomal microarray in limb reduction defects. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(2):318-22.
65. Davenport P, Liu ZJ, Sola-Visner M. Changes in megakaryopoiesis over ontogeny and their implications in health and disease. *Platelets.* 2020;31(6):692-9.
66. Xiao B, Mao J, Sun B, Zhang W, Wang Y, Wang P et al. Integrin B3 Deficiency Results in Hypertriglyceridemia via Disrupting LPL (Lipoprotein Lipase) Secretion. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2020;40(5):1296-310.
67. Mekchay P, Ingrungruenglert P, Suphapeetiporn K, Sosothikul D, Ji-Au W, Maneesri Le Grand S et al. Study of Bernard-Soulier Syndrome Megakaryocytes and Platelets Using Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells. *ThrombHaemost.* 2019;119(9):1461-70.
68. Tao Y, Gan C, Zhang X, Liu L, Zakas P, Mo X et al. Unaccompanied mechanosensory domain mediates low expression of glycoprotein Iba: implications for Bernard-Soulier syndrome. *J ThrombHaemost.* 2020;18(2):510-7.
69. Woods A, Blanco A, Kempfer A, Paiva A, Bermejo E, Sánchez Luceros AG et al. Factor von Willebrand y Enfermedad de von Willebrand: nuevos enfoques diagnósticos. *ActaBioquímClinLatinoam.* 2016;50(2):273-89.
70. Songdej N, Rao AK. Hematopoietic transcription factor mutations: important players in inherited platelet defects. *Blood.* 2017;129(21):2873-81.
71. Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, Lang S, Gaudig A, Krukemeier S et al. c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood.* 2001;97(1):139-46.
72. Castillo-González D, Rodríguez-Pérez L, Rodríguez-López R, García-Collado Aida, Tejeda-González M. Seguimiento de gestante con síndrome de plaquetas pegajosas: primer caso comunicado en Cuba. *Rev CubanaHematolInmunolHemoter.* 2015;31(4):452-8.
73. Greinacher A, Pecci A, Kunishima S, Althaus K, Nurden P, Bakchoul T et al. Diagnosis of inherited platelet disorders on a blood smear: a tool to facilitate worldwide diagnosis of platelet disorders. *JThrombHaemost.* 2017;15(7):1511-21.

74. Gentilini F, Turba ME, Giancola F, Chiocchetti R, Bernardini C, Dajbychova M et al. A large deletion in the GP9 gene in Cocker Spaniel dogs with Bernard-Soulier syndrome. PLoS One. 2019;4;14(9): e0220625.
75. Rubak P, Nissen PH, Kristensen SD, Hvas AM. Investigation of platelet function and platelet disorders using flow cytometry. Platelets. 2016;27(1):66-74.
76. Bastida Bermejo JM, Hernández-Rivas JM, González-Porras JR. Novel approaches for diagnosing inherited platelet disorders. Med Clin. 2017;148(2):71-7.
77. Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber FL, Díaz Greene EJ. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. MedIntMéd. 2018;34(2):244-63.
78. Hvas AM, Favaloro EJ. Platelet Function Analyzed by Light Transmission Aggregometry. Methods Mol Biol. 2017;1646:321-31.
79. Kimoto M, Soh SHG, Hirao I. Sanger Gap Sequencing for Genetic Alphabet Expansion of DNA. ChemBiochem. 2020;21(16):2287-96.
80. Gresele P. Subcommittee on Platelet Physiology. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. J ThrombHaemost. 2015; 13:314-22.
81. Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical Metagenomic Next-Generation Sequencing for Pathogen Detection. Annu Rev Pathol. 2019;14:319-38.
82. Hardwick SA, Deveson IW, Mercer TR. Reference standards for next-generation sequencing. NatRevGenet. 2017;18(8):473-84.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Lina María Martínez Sánchez: Participó en la concepción del trabajo, discusión y redacción. Ha leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

Alejandro Hernández Martínez: Participó en la discusión y redacción. Ha leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

Alejandro Arango Martínez: Participó en la discusión y redacción. Ha leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.