


Trastornos plaquetarios hereditarios: una revisión narrativa de la literatura

Inherited platelet disorders: a narrative literature review

Jaramillo-Aguilar DS^{1*}, Jaramillo-Aguilar SX^{1,2}, Jaramillo-Aguilar LA^{3,4},
Quichimbo-Contreras KA¹, Marín-Peralta PA¹.

¹ Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

² Servicio de Medicina Interna, Hospital "Vicente Corral Moscoso",
Ministerio de Salud Pública. Cuenca, Ecuador.

³ Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

⁴ Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Universitario del Río. Cuenca, Ecuador.

damarysjaramillo@gmail.com

Fecha recepción: 23/11/2024

Fecha aprobación: 30/4/2025



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 1: 42-51
Enero - Abril 2025

Palabras claves: agregación plaquetaria,
hemostasis,
plaquetas,
trastornos de las plaquetas sanguíneas,
trombopoyesis.

Keywords: platelet aggregation,
hemostasis,
platelets,
blood platelet disorders,
thrombopoiesis.

Resumen

Las plaquetas juegan un rol importante en la coagulación. Los trastornos plaquetarios hereditarios (TPHs) son entidades heterogéneas, poco frecuentes, causadas por anomalías genéticas, y actualmente subdiagnosticadas y subregistradas. El objetivo de la presente revisión de la literatura fue describir los principales TPHs y sus mutaciones, y reconocer las claves clínicas y de laboratorio para el diagnóstico y manejo oportunos. Los TPHs están asociados principalmente a defectos genéticos específicos de la estructura, producción o función de ciertas proteínas del citoesqueleto, gránulos y receptores de la membrana plaquetaria. Otros están causados por alteraciones de la línea germinal y factores de transcripción. El espectro clínico de los TPHs puede ser muy

variable, incluso dentro de un mismo trastorno, yendo desde una presentación indolente hasta una amenaza para la vida. La investigación de los TPHs partirá de una sospecha diagnóstica bien fundamentada, una vez que se haya realizado un análisis meticuloso del historial clínico del paciente y el curso clínico de la enfermedad. La identificación de los genes involucrados es clave en el tratamiento y pronóstico de los TPHs. El tratamiento curativo es el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. El pronóstico es malo una vez instauradas la mielofibrosis y la pancitopenia, dado el caso. Finalmente, dada la baja prevalencia y la alta morbimortalidad de los TPHs, es imperativa la actualización y formación continua de los profesionales del área de la salud.

Abstract

Platelets play a pivotal role in coagulation. Inherited platelet disorders (IPDs) are rare and heterogeneous conditions caused by genetic abnormalities, which remain underdiagnosed and underreported. This literature review aimed to describe the main IPDs and their associated mutations while highlighting the clinical and laboratory keys for timely diagnosis and management. IPDs are primarily linked to specific genetic defects affecting the structure, production or function of cytoskeletal proteins, granules and platelet membrane receptors. Others are caused by germline mutations and transcription factor deficiencies. The clinical spectrum of IPDs is highly variable, even within the same disorder, ranging from asymptomatic cases to life-threatening presentations. The investigation of IPDs begins with a well-founded clinical suspicion following a meticulous analysis of the patient's medical history and the disease course. Identifying the implicated genes is crucial for determining treatment strategies and prognosis. The only curative treatment is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Prognosis is poor once myelofibrosis and pancytopenia develop. Finally, given the low prevalence and high morbidity and mortality associated with IPDs, continuous education and training for healthcare professionals are imperative.

Introducción

Los trastornos plaquetarios hereditarios (TPHs) constituyen un grupo de trastornos heterogéneos causados por anomalías genéticas que se expresan en alteraciones de la coagulación. Existen alrededor de 60 tipos de TPHs asociados con mutaciones de aproximadamente 75 genes⁽¹⁾.

La prevalencia real de estos trastornos no ha sido determinada. Sin embargo, podría oscilar entre un caso por cada 100.000 o hasta 1.000.000 habitantes, dependiendo del TPH y la población de estudio^(1,2). El solapamiento de la clínica con trastornos plaquetarios frecuentes, sumada la complejidad diagnóstica, la falta de disponibilidad de pruebas diagnósticas y el pobre entrenamiento clínico de los profesionales de la salud sobre el tema, sólo magnifican el subdiagnóstico y subregistro de los TPHs hasta ahora conocidos⁽²⁾.

Es así que, con el objetivo de describir los principales TPHs y sus mutaciones, así como de reconocer las

claves clínicas y de laboratorio para el diagnóstico y manejo oportunos, se llevó a cabo la presente revisión de la literatura.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Scopus, SciELO y LILACS, en español e inglés, desde enero de 2019 a marzo de 2024. Se emplearon los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y *Medical Subject Headings* (MeSH) correspondientes para hemostasis, trombopoyesis, *thrombopoiesis*, plaquetas, *platelets*, "agregación plaquetaria", "*platelet aggregation*", "trastornos de las plaquetas sanguíneas", y "*blood platelet disorders*". Se incluyeron revisiones sistemáticas y no sistemáticas de la literatura, artículos originales, originales breves y extractos de libros. Además, archivos históricos, actualizaciones, consensos y guías de práctica clínica consultados de forma independiente en las páginas web oficiales de sociedades de hematología y grupos de investigación de Reino Unido, Estados Unidos, España y otros países. Se excluyeron elementos duplicados, poco claros, no relacionados con el tema, de acceso pago, de tipo editoriales, cartas al editor y literatura gris. De tal forma, se seleccionaron 43 estudios para síntesis y revisión. Finalmente, se plantearon recomendaciones con énfasis en la actualización médica continua y la investigación de los TPHs.

Trastornos plaquetarios hereditarios**Enfermedades plaquetarias por alteraciones del citoesqueleto**

La alteración congénita de ciertas proteínas esenciales para la estructura y función del citoesqueleto plaquetario interfiere con la liberación de las plaquetas durante la etapa final de la trombopoyesis. Clínicamente, estos TPHs están asociados con trombocitopenias asindrómicas.

Primero, la trombocitopenia relacionada con *DIAPH1* (DIAPH1-RT), un trastorno de herencia autosómica dominante, se caracteriza por una disfunción marcada de la señalización y codificación de las proteínas de superficie plaquetaria. El gen *DIAPH1*, localizado en el cromosoma humano 5q31.3, se encarga de codificar a la proteína diáfisis-1, que actúa también como factor de nucleación de la actina y está involucrada en la regulación del citoesqueleto de la actina⁽³⁾. Esta alteración, por tanto, genera una depleción cuantitativa y cualitativa

del número de plaquetas⁽⁴⁾. La DIAPH1-RT debe sospecharse ante la presencia de trombocitopenia y neutropenia moderadas, así como sordera neurosensorial precoz y/o ceguera progresiva. Las alteraciones en el gen *DIAPH1* p.Arg1213X son suficientes para confirmar el diagnóstico^(3,4).

Segundo, la enfermedad relacionada con *MYH9* (MYH9-RD) es resultado de las mutaciones del gen *MYH9*, que codifica la cadena pesada de la miosina no muscular IIA (NMMHC-IIA). Su herencia es de carácter autosómico dominante y puede estar presente desde el nacimiento o desarrollarse a lo largo de la vida. Hasta la fecha se han descrito 200 pedigrís⁽⁵⁾. Se deberá sospechar MYH9-RD en individuos con manifestaciones hemorrágicas tempranas, pérdida auditiva neurosensorial, nefropatía glomerular, o catarata presenil⁽⁶⁾. La presencia de trombocitopenia ($<150 \times 10^9/L$), macrocitosis plaquetaria y cuerpos de Döhle son característicos. Los últimos se encuentran presentes en el 42-84% de los casos, y son resultado de la presencia de la miosina-9 mutante. Además, enzimas como la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, y gamma-glutamilttransferasa séricas se encuentran elevadas. La identificación de al menos una variante patogénica heterocigótica del gen *MYH9*, a través de pruebas moleculares como el análisis de secuencias o el análisis de eliminación/duplicación dirigida a genes, permitirán confirmar el diagnóstico. La plaquetopenia inmune es el principal diagnóstico diferencial. De hecho, el 30% de los pacientes suelen ser abordados incorrectamente por esta causa^(5,6).

Tercero, el síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X que se presenta en 1:100 000 nacidos vivos. Está caracterizado por la presencia de mutaciones del gen *WAS*, el cual codifica al regulador citoesquelético de la actina en las células hematopoyéticas (WASp), una proteína citoplasmática multifuncional encargada de la señalización celular y formación de sinapsis inmunológicas⁽⁷⁾. El SWA se clasifica como clásico (grave), neutropenia ligada al cromosoma X (XLN) y trombocitopenia ligada al cromosoma X (XLT). Se sospechará de SWA en pacientes, especialmente de sexo masculino, con trombocitopenia congénita e historial de sangrado, eczema, inmunodeficiencias primarias, y/o neoplasias malignas. Los estudios complementarios relevan trombocitopenias severas ($<50 \times 10^9/L$). Otros hallazgos incluyen niveles elevados

de proteína C reactiva, y disminución del número y función protectora de las células T. La detección de la proteína WASp, hallazgos anormales en el tejido linforreticular y la disminución del número de folículos con centros germinales regresivos en la citometría de flujo permitirá concretar el diagnóstico⁽⁸⁾.

Enfermedades plaquetarias por alteraciones de los gránulos

Los trastornos sindrómicos debidos a defectos congénitos de los gránulos plaquetarios son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan la producción, función, y/o contenido de los gránulos plaquetarios α o δ . Estos TPHs pueden manifestarse con una variedad de síntomas, incluida la tendencia aumentada a la hemorragia, anomalías cutáneas y complicaciones sistémicas.

Primero, el síndrome de Chediak-Higashi (SCH) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva rara y potencialmente fatal, causada por mutaciones del gen *LYST*, que afecta el número y contenido de los gránulos densos plaquetarios⁽⁹⁾. Los pacientes presentan albinismo oculocutáneo parcial, tendencia leve al sangrado, disfunción neurológica progresiva y estados de inmunodeficiencia. Su desarrollo durante la infancia (SCH clásico), es la forma más grave. Por el contrario, el SCH atípico es propio de la adolescencia y la edad adulta, y es más leve. Además, se ha observado que los individuos con al menos una variante genética tienen formas más leves de la enfermedad y viceversa⁽¹⁰⁾. La presencia de gránulos lisosomales gigantes dentro de los leucocitos en el frotis de sangre periférica es el signo patognomónico de este síndrome. Otras alteraciones como la neutropenia y la presencia de cuerpos de inclusión a nivel de los neutrófilos e inclusiones peroxidasa positivas en mieloblastos y promielocitos medulares también están presentes⁽¹¹⁾. Dado que su diagnóstico es complejo y ha sido poco estandarizado, la utilización de la agregometría de transmisión de luz, la citometría de flujo y la microscopía electrónica son herramientas claves⁽¹²⁾. Por otro lado, el uso de pruebas genéticas moleculares y técnicas de secuenciación complementarias permitirá la identificación de una o más de las 147 variantes patogénicas bialélicas del gen *LYST*^(9,10,13).

Segundo, el síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) es una entidad multisistémica rara, heterogénea, de herencia autosómica recesiva, causada por la

mutación de genes involucrados en el tráfico vesicular intracelular y definida por un defecto en la secreción de melanosomas y los gránulos δ plaquetarios^(14,15). El albinismo oculocutáneo y la tendencia al sangrado excesivo son síntomas característicos (déficit de AP-3, BLOC-1, -2, -3). Otras manifestaciones incluyen nistagmos, hipoplasia foveal, disminución de la agudeza visual y estrabismo. Además, un subconjunto de individuos presentan fibrosis pulmonar (déficit de AP-3 y BLOC-3), colitis granulomatosa discapacitante (déficit de BLOC-3), trastornos neuropsicológicos (déficit de BLOC-1, -2), estados de inmunodeficiencia (déficit de AP-3)^(16,17) y, por ende, infecciones bacterianas recurrentes⁽¹⁵⁾. El déficit o ausencia de agregación plaquetaria, la disminución o ausencia de gránulos δ plaquetarios y la presencia de ceroides de lipofusina dentro del sistema reticuloendotelial en la microscopía electrónica son hallazgos sugestivos⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. La identificación de las variantes patogénicas bialélicas como AP3B1, AP3D1, BLOC1S3, BLOC1S5, BLOC1S6, DTNBP1, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, y HPS6 a través de la secuenciación de próxima generación es fundamental en la confirmación del diagnóstico, su manejo y pronóstico^(14,17,18). Sin embargo, el diagnóstico molecular de un subtipo particular puede ser difícil, porque no hay una asociación directa entre el genotipo y fenotipo del SHP⁽¹⁸⁾.

Tercero, el síndrome de Griscelli (SG) es un trastorno autosómico recesivo, causado por mutaciones de los genes que codifican las proteínas involucradas en el tráfico de orgánulos, como *MYO5A*, *RAB27A* o *MLPH*. Se clasifica en tres tipos⁽¹⁹⁾. Los pacientes debutan con albinismo parcial y alteraciones neurológicas centrales (tipo 1), albinismo parcial e inmunodeficiencia (tipo 2) y sólo albinismo (tipo 3). El SG tipo 2 es de interés, porque las mutaciones del gen *RAB27A* están asociadas con la activación no controlada de los linfocitos T y macrófagos, así como la interrupción del transporte intracelular de proteínas específicas y la síntesis defectuosa de los gránulos δ plaquetarios. Es así que el SG tipo 2 está asociado con el desarrollo de linfocitosis hemofagocítica y sangrado de intensidad moderada a severa^(19,20). Pese a que los recuentos plaquetarios suelen ser normales, se observa una reducción de la respuesta de agregación plaquetaria. Además, concentraciones séricas bajas de neutrófilos, inmunoglobulinas e

isohemaglutininas, así como la liberación defectuosa de los gránulos citolíticos y la disfuncionalidad generalizada de los linfocitos T y NK⁽¹⁹⁻²¹⁾. El principal diagnóstico diferencial del SG tipo 2 es el SCH, siendo la presencia de gránulos citoplasmáticos gigantes a nivel de los leucocitos la principal diferencia. El diagnóstico se confirma mediante el análisis genético de las variantes patogénicas de *MYO5A*, *RAB27A*, o *MLPH*. Sin embargo, estos estudios no siempre están disponibles. Por tal motivo, los ensayos funcionales en linfocitos citotóxicos o los niveles de expresión de proteínas *RAB27A* son enfoques alternativo útiles^(19,21).

Cuarto, el síndrome de la plaqueta gris (SPG) es un trastorno plaquetario raro, causado por mutaciones homocigotas específicas del gen *NBEAL2* y sus variantes, de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por el déficit congénito y severo de los gránulos α y su contenido en megacariocitos y plaquetas⁽²²⁾, además de la desregulación de las respuestas inmunes⁽²³⁾. Otros genes como *GATA1*, *VPS33B*, *VIPAS39*, *GFI1B*, y *PLAU* también han sido estudiados. Clínicamente los individuos con SPG presentan esplenomegalia, diátesis hemorrágica mucocutánea leve a moderada y síntomas y signos sugestivos de enfermedades autoinmunes tiroideas, dermatológicas, músculo-esqueléticas, entre otras⁽²²⁻²⁴⁾. La macrotrombocitopenia moderada con plaquetas grandes, agranulares y grisáceas, las altas concentraciones de vitamina B12 y la fibrosis de la médula ósea son alteraciones comunes⁽²⁵⁾. Los recuentos leucocitarios bajos, la disminución de la granulación de los neutrófilos y monocitos, la formación y retención de gránulos específicos, la presencia de autoanticuerpos, el aumento de los marcadores de la respuesta inmune y los cambios en los perfiles transcriptómicos y proteómicos de las células inmunitarias son alteraciones clave en el proceso diagnóstico^(22,24,26). Para los fines pertinentes, se recomienda realizar frotis de sangre periférica, análisis de médula ósea y microscopía electrónica de transmisión^(22,25). Es frecuente observar imágenes de emperopolesis en la médula ósea. El neoplasma mielóide y el síndrome mielodisplásico con fibrosis de médula ósea son los diagnósticos diferenciales del SPG. Por último, la secuenciación de próxima generación permitirá conocer las variantes asociadas al gen *NBEAL2* y definir el diagnóstico^(22,25).

Enfermedades plaquetarias por alteraciones de los receptores de membrana

Los trastornos sindrómicos debidos a defectos de los receptores de la membrana plaquetaria abarcan aquéllos relacionados con los receptores Ib/IX/V y α Ib β 3. Los receptores de proteínas adhesivas (p.ej.: colágeno, fibronectina, etc.) y agonistas solubles (p.ej.: ADP, tromboxano A2, trombina, etc.) también han sido identificados.

Primero, la trombocitopenia amegacariocítica congénita (CAMT) es un trastorno hereditario poco frecuente de insuficiencia de la médula ósea que se manifiesta con trombocitopenia grave desde el nacimiento, resultado de una megacariopoyesis ineficaz, con frecuencia progresa hacia una anemia aplásica durante los primeros años de vida. No se trata de un trastorno monogénico único, ya que el término CAMT ha sido utilizado para describir entidades con diferentes bases etiológicas. El CAMT clásico, que afecta principalmente al sistema hematopoyético, está causado principalmente por mutaciones en el gen *MPL*, que codifica el receptor de la trombopoyetina (THPO); en algunos casos, se han identificado también mutaciones en el gen *THPO* mismo, aunque este último no se relaciona con un receptor directamente. Asimismo, se ha descrito una forma de CAMT asociada con sinostosis radiocubital (RUSAT), la cual puede no ser clínicamente evidente, y que se ha vinculado principalmente con mutaciones en el gen *MECOM*, y más raramente en *HOXA11*. Las mutaciones en *MPL* previamente documentadas incluyen C268T, G304C, G305C, G578A, F104S, P635L, R102P, R257C, R257L, W154R, 1,499delT y Q186X. De acuerdo con el patrón de herencia autosómico recesivo, los antecedentes familiares juegan un papel importante en su desarrollo^(27,28). Clínicamente, se han descrito dos tipos de CAMT: la CAMT-1, que se debe a la pérdida completa del dominio intracelular del receptor de MPL y se asocia con trombocitopenia severa, riesgo de hemorragia intracraneal e insuficiencia medular, y la CAMT-2, que se relaciona con defectos en la glicosilación del receptor. El diagnóstico debe sospecharse cuando los recuentos plaquetarios son inferiores a 50.000 células/ μ L en el primer día o mes de vida. Además, los niveles plasmáticos de THPO suelen encontrarse elevados hasta 10 veces por encima de los valores normales. La biopsia de médula ósea constituye la prueba diagnóstica de referencia, mostrando una

reducción o ausencia de megacariocitos. En esos casos, se recomienda realizar un estudio genético dirigido al gen *MPL*, ya que la presencia de mutaciones homocigóticas o heterocigóticas confirma el diagnóstico⁽²⁷⁾. El diagnóstico diferencial incluye otras causas de trombocitopenia neonatal, como el SWA, anemia de Fanconi, y síndrome de trombocitopenia con aplasia radia⁽²⁸⁾.

Segundo, de entre los defectos del complejo de la glicoproteína (GP) Ib/IX/V, el más conocido es el síndrome de Bernard Soulier (SBS). Éste es un trastorno hereditario poco común, de carácter autosómico recesivo, asociado a mutaciones bialélicas de los genes *GPIBA* (GPIb α), *GPIBB* (GPIb β) y *GP9* (GPIX), parte del complejo GPIb-IX-V. Las mutaciones del gen *GP9* son las más frecuentes⁽²⁹⁾. Por el contrario, la subunidad GPIb α está relacionada con un patrón de comportamiento autosómico dominante monoalélico raro⁽³⁰⁾.

Los defectos del complejo GPIb/IX/V condicionan la disfunción o ausencia de la función de adhesión plaquetaria y el mantenimiento de la estructura del esqueleto de actina. Los signos clínicos típicos aparecen en la infancia e involucran sangrados mucocutáneos de intensidad y severidad variadas, aunque también puede presentarse después de intervenciones quirúrgicas o traumatismos menores⁽³¹⁾. Las formas bialélicas del SBS suelen ser más graves que las monoalélicas, por tal motivo el diagnóstico suele retrasarse hasta una media de 16 años o suele manejarse de forma errónea como plaquetopenia inmune. Característicamente, el SBS se presenta con trombocitopenia y volumen plaquetario medio >12.4 fl⁽²⁹⁾. En etapas iniciales, la agregometría con búsqueda de respuesta a la ristocetina permitirá diferenciar entre el SBS y la enfermedad de von Willebrand. El diagnóstico de certeza se establecerá con la demostración de la alteración de la agregación plaquetaria a través de la citometría de flujo, en la que se identificarán valores reducidos de CD42a (GPIX), CD42b (GPIb α), CD42c (GPIb β) y CD42d (GPV)⁽³²⁾. Para los casos monoalélicos, las pruebas anteriores pueden reportar falsos negativos, por lo que los análisis de biología molecular permitirán asentar el diagnóstico⁽²⁹⁾.

Tercero, la trombostenia de Glanzmann (TG) es una patología hereditaria rara, de tipo autosómico recesivo, que afecta la función de las glicoproteínas de la membrana plaquetaria codificadas por los genes *ITGA2B* e *ITGB3*, siendo estas la integrina α Ib

(GPIIb) y la integrina $\beta 3$ (GPIIIa), respectivamente. Se pueden definir tres tipos de TG en dependencia del déficit cuantitativo o cualitativo de GPIIb-IIIa⁽³³⁾. En la TG tipo 1, la forma más común, la cantidad de GPIIb-IIIa es menor del 5% de lo normal. En el tipo 2, la cantidad de GPIIb-IIIa oscila entre el 5% y 20% de lo normal. Por el contrario, en el tipo 3 existen concentraciones normales de GPIIb-IIIa, pero ésta no funciona correctamente. Las manifestaciones clínicas pueden presentarse en el primer año de edad. Por tal motivo, el diagnóstico suele establecerse casi siempre en la infancia, a una edad promedio de 5 años. Es común la presencia de epistaxis y sangrado gingival, así como sangrados profusos asociados a intervenciones quirúrgicas menores; sin embargo, no existe una correlación clara entre el genotipo y fenotipo de la enfermedad⁽³⁴⁾. Se ha observado que gran parte de los pacientes presentan mejoría en la edad adulta. Para su diagnóstico y clasificación se emplean pruebas de análisis de la función plaquetaria (PFA-100), agregometría con búsqueda de respuesta a la ristocetina y citometría de flujo para cuantificar la deficiencia de CD41 (GPIIb) y CD61 (GPIIIa)⁽³⁴⁾. Las pruebas moleculares sirven para confirmar el diagnóstico o bien para identificar a posibles portadores⁽³⁵⁾. Un diagnóstico diferencial importante son los trastornos de la activación de la integrina $\alpha IIb\beta 3$ por defectos en las vías de señalización tipo CalDAG-GEFI con variantes en *RASGRP2*⁽³⁶⁾. En contraste con la TG, éstos se caracterizan por la no unión de la integrina $\alpha IIb\beta 3$ al anticuerpo PAC-1 y agregación plaquetaria normal con forbol 12-miristato 13-acetato (PMA).

Otros

Neoplasias mieloides con predisposición genética y trastornos plaquetarios preexistentes

Las denominadas neoplasias mieloides con predisposición genética y trastornos plaquetarios preexistentes fueron introducidas en la clasificación de neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016⁽³⁷⁾. Estas enfermedades son de herencia autosómica dominante y pueden ocurrir en ausencia de signos sindrómicos o físicos, e incluso en ausencia de historia familiar⁽³⁸⁾. Son causadas por alteraciones específicas de la línea germinal del gen 26 del dominio de repetición de la anquirina (ANKRD26-RT) o de los factores de transcripción ETV6 y RUNX1. Juntos representan

alrededor de la cuarta parte de todos los casos de trombocitopenia hereditaria (18%, 3% y 5%, respectivamente)⁽³⁹⁾. Se ha observado también que estas alteraciones pueden adquirirse⁽³⁸⁾.

La trombocitopenia tipo-2 (ANKRD26-RT), la trombocitopenia tipo-5 (ETV6-RT) y el trastorno plaquetario familiar con propensión a leucemia mieloide aguda (FPD/AML) relacionado con *RUNX1* y sus variantes patogénicas se asocian con el desarrollo de neoplasias mieloides o linfoides entre el 10 al 45% de los casos^(39,40).

Estos trastornos se manifiestan entre la segunda y quinta década de vida, mientras que la trombocitopenia está presente desde el nacimiento⁽³⁹⁾. En general, el sangrado, de intensidad leve a moderada, no es clínicamente relevante⁽⁴¹⁾. No obstante, la presencia de un sangrado prolongado, de intensidad moderada a severa y la fácil aparición de hematomas lo es. Por otro lado, la trombocitopenia aislada, la presencia de disfunción plaquetaria y el tamaño plaquetario normal deben tenerse en cuenta. Aunque fenotípicamente estos trastornos son similares, cada uno tiene una penetrancia distinta de malignidad y un rango diferente de alteraciones somáticas asociadas con su desarrollo^(38,40,41).

El diagnóstico molecular y genético temprano es esencial⁽⁴²⁾, ya que el genotipo subyacente determina la historia natural de la enfermedad y su manejo^(39,41). La secuenciación de próxima generación y la medicina de precisión han facilitado el diagnóstico de estas patologías^(39,43). Además, se deben realizar una biometría hemática con recuento plaquetario manual y una aspiración o biopsia de médula ósea con análisis citogenético. El examen basal de médula ósea releva un número normal o aumentado de megacariocitos típicamente displásicos, pudiendo superponerse con las características de otros trastornos hematológicos como la plaquetopenia inmune o el síndrome mielodisplásico esporádico. Se hará énfasis en los cambios de la celularidad, displasia, porcentaje de blastos, evolución citogenética clonal y mutaciones somáticas^(38,39,42). Éste se realizará cuando se sospeche alguna neoplasia hematológica o se encuentren anomalías del recuento plaquetario^(39,41).

Tratamiento, pronóstico, complicaciones y seguimiento

La identificación de los genes involucrados es clave en el tratamiento y pronóstico de los TPHs. En

general, el tratamiento de elección es el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, aunque actualmente se están desarrollando terapias génicas y personalizadas^(1,2,9,11,19,21,28,32-34,39,42,43). El pronóstico es malo una vez instauradas la mielofibrosis y la pancitopenia^(6,10,16,19,23,25,27,29,38). La causa principal de muerte son los sangrados profusos, seguido por infecciones recurrentes (p.ej.: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, etc.), la aparición de enfermedades autoinmunes (p.ej.: esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, enfermedad de Crohn, síndrome de Sjögren, etc.), y el desarrollo de neoplasias hematológicas (leucemia, linfoma, mieloma, etc.)^(9,11,16,21,23,28,32,33,38,41).

Conclusiones

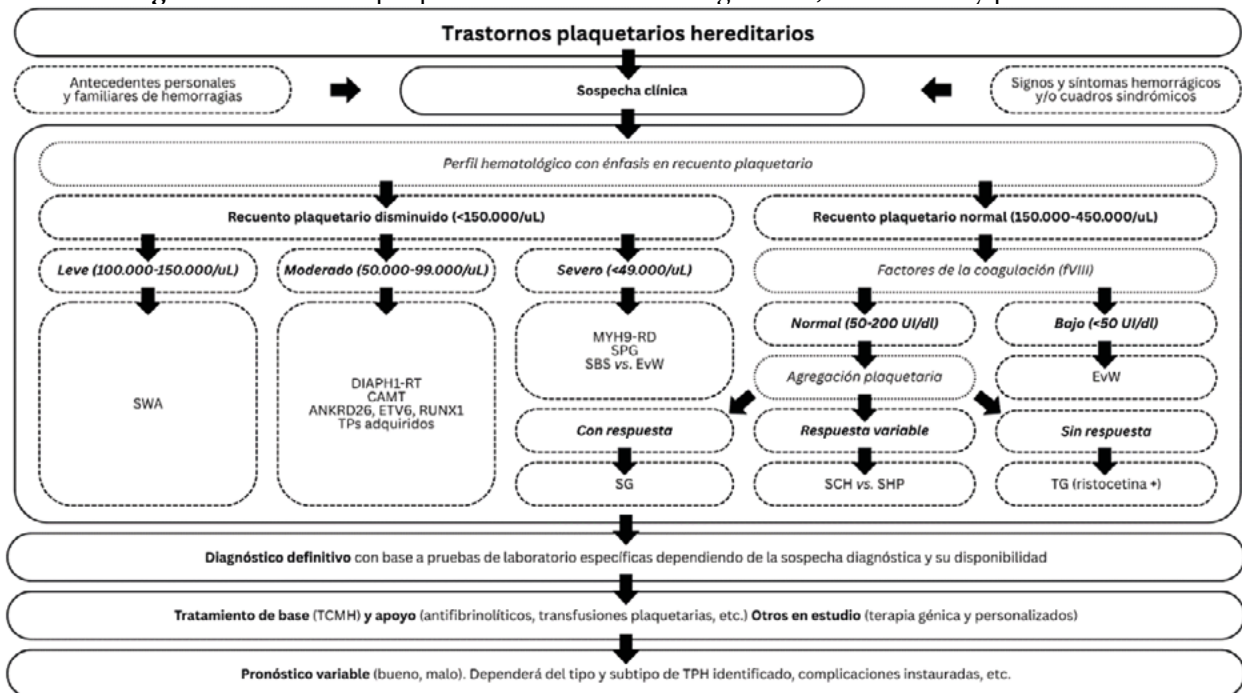
El espectro clínico de los TPHs puede ser muy variable, incluso dentro de un mismo trastorno. De forma característica, suelen asociarse a manifestaciones hemorrágicas. Aunque su diagnóstico constituye un desafío, los hemogramas y otras pruebas hematológicas básicas suelen ser orientadores. De manera que estos datos sentarán las bases para la elección de estudios más avanzados, entre éstos los paneles

genéticos. El manejo de los TPHs se debe individualizar, considerando la situación clínica de cada individuo y la patología *per se*; pero, de forma general, se pueden usar antifibrinolíticos y transfusiones plaquetarias. Su pronóstico está ligado a un manejo oportuno y la severidad clínica de la patología.

Recomendaciones

Dada la baja prevalencia y la alta morbimortalidad de los TPHs, es imperativa la actualización y formación continua de los profesionales de la salud, especialmente de hematólogos, oncólogos y laboratoristas clínicos, sobre: 1) diagnóstico clínico, sospecha y confirmación, 2) análisis e interpretación de pruebas diagnósticas sensibles y específicas, 3) manejo y tratamiento oportuno, personalizado y multidisciplinario, y 4) seguimiento a corto, mediano y largo plazo del paciente y la enfermedad. De manera que la investigación de los TPHs partirá de una sospecha diagnóstica bien fundamentada, una vez que se haya realizado un análisis meticuloso del historial clínico del paciente y el curso clínico de la enfermedad. Finalmente, en la **Figura 1** se presentan pautas para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los TPHs.

Figura 1. Trastornos plaquetarios hereditarios: diagnóstico, tratamiento y pronóstico.



Abreviaturas: ANKRD26: gen 26 del dominio de repetición de la anquirina; ETV6: factor de transcripción ETV6; CAMT: trombocitopenia amegacariocítica congénita; DIAPH1-RT: trombocitopenia relacionada con DIAPH1; EvW: enfermedad de von Willebrand; MYH9-RD: enfermedad relacionada con MYH9; RUNX1: factor de transcripción RUNX1; SBS: síndrome de Bernard Soulier; SCH: síndrome de Chediak-Higashi; SG: síndrome de Griscelli; SHP: síndrome de Hermansky-Pudlak; SPG: síndrome de la plaqueta gris; SWA: síndrome de Wiskott-Aldrich; TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas; TG: trombostenia de Glanzmann; TPH: trastornos plaquetarios hereditarios; TPs: trastornos plaquetarios. **Elaboración:** los autores. **Fuente:** bibliografía consultada. [Imagen fue creada en www.canva.com.]

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A y col. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. *Int J Mol Sci.* 2021; 22:4521. doi: 10.3390/ijms22094521.
- Bourguignon A, Tasneem S, Hayward CP. Screening and diagnosis of inherited platelet disorders. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022; 59:405-444. doi: 10.1080/10408363.2022.2049199.
- Rabbolini D, Liang HPH, Morel-Kopp M-C y col. Building platelet phenotypes: Diaphanous-related formin 1 (DIAPH1)-related disorder. *Platelets.* 2022; 33:432-442. doi: 10.1080/09537104.2021.1937593.
- Chiereghin C, Robusto M, Massa V y col. Role of Cytoskeletal Diaphanous-Related Formins in Hearing Loss. *Cells.* 2022; 11:1726. doi: 10.3390/cells11111726
- Pecci A, Ma X, Savoia A, Adelstein RS. MYH9: Structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease. *Gene.* 2018; 664:152-167. doi: 10.1016/j.gene.2018.04.048.
- Pecci A, Klersy C, Gresele P y col. MYH9-related disease: a novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat.* 2014; 35:236-247. doi: 10.1002/humu.22476.
- Blundell MP, Worth A, Bouma G, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome: The actin cytoskeleton and immune cell function. *Dis Markers.* 2010; 29:157-175. doi: 10.3233/DMA-2010-0735.
- Hassanpour M, Salybekov AA, Kobayashi S, Asahara T. CD34 positive cells as endothelial progenitor cells in biology and medicine. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11:1128134. doi: 10.3389/fcell.2023.1128134.
- Carneiro IM, Rodrigues A, Pinho L y col. Chediak-Higashi syndrome: Lessons from a single-centre case series. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019; 47:598-603. doi: 10.1016/j.aller.2019.04.010.
- Morimoto M, Nicoli E-R, Kuptanon C y col. Spectrum of LYST mutations in Chediak-Higashi syndrome: a report of novel variants and a comprehensive review of the literature. *J Med Genet.* 2024; 61:212-223. doi: 10.1136/jmg-2023-109420.
- Fioredda F, Skokowa J, Tamary H y col. The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus Between the European Hematology Association and the Eu-Net-INNOCHRON COST Action. *HemaSphere.* 2023; 7:e872. doi: 10.1097/HS9.0000000000000872.
- Pathare A, Al Adawi KSH, Al Adawi K, Al Balushi B, Al Falahi K, Wali Y. Clinical, laboratory and ultrastructural findings in patients with storage pool disease: A case series. *Pediatr Hematol Oncol J.* 2023; 8:207-212. doi: 10.1016/j.phoj.2023.10.002.
- Kuptanon C, Morimoto M, Nicoli E-R y col. cDNA sequencing increases the molecular diagnostic yield in Chediak-Higashi syndrome. *Front Genet.* 2023; 14:1072784. doi: 10.3389/fgene.2023.1072784.
- Pennamen P, Le L, Tingaud-Sequeira A y col. BLOC1S5 pathogenic variants cause a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2020; 22:1613-1622. doi: 10.1038/s41436-020-0867-5.
- Boeckelmann D, Wolter M, Neubauer K y col. Hermansky-Pudlak Syndrome: Identification of Novel Variants in the Genes HPS3, HPS5, and DTNBP1 (HPS-7). *Front Pharmacol.* 2022; 12. doi: 10.3389/fphar.2021.786937.
- Miranda C, Javaheri N, Carlson A, Aijaz A, Nallapeta N. Hermansky-Pudlak syndrome-associated inflammatory bowel disease: a systematic review on

- clinical manifestations and investigations into optimal management. *Gastroenterology*. 2024; 166:S36. doi: 10.1053/j.gastro.2023.11.107.
17. Pruthi RK, Majerus J, Chen D. Genetic Study of Patients with Severe Dense Granule Deficiency: Unraveling the Underlying Genetic Complexity of Hermansky-Pudlak Syndrome. *Blood*. 2023; 142:1221. doi: 10.1182/blood-2023-179976.
 18. Bastida JM, Morais S, Palma-Barqueros V y col. Identification of novel variants in ten patients with Hermansky-Pudlak syndrome by high-throughput sequencing. *Ann Med*. 2019; 51:141-148. doi: 10.1080/07853890.2019.1587498.
 19. Castaño-Jaramillo L-M, Lugo-Reyes SO, Cruz-Muñoz ME y col. Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome. *Scand J Immunol*. 2021; 93:e13034. doi: 10.1111/sji.13034.
 20. Ohishi Y, Ammann S, Ziaee V y col. Griscelli Syndrome Type 2 Sine Albinism: Unraveling Differential RAB27A Effector Engagement. *Front Immunol*. 2020; 11:612977. doi: 10.3389/fimmu.2020.612977.
 21. Al-Mofareh M, Ayas M, Al-Seraihy A y col. Hematopoietic stem cell transplantation in children with Griscelli syndrome type 2: a single-center report on 35 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55:2026-2034. doi: 10.1038/s41409-020-0885-6.
 22. Pluthero FG, Kahr WHA. Gray platelet syndrome: NBEAL2 mutations are associated with pathology beyond megakaryocyte and platelet function defects. *J Thromb Haemost JTH*. 2021; 19:318-322. doi: 10.1111/jth.15177.
 23. Sims MC, Mayer L, Collins JH y col. Novel manifestations of immune dysregulation and granule defects in gray platelet syndrome. *Blood*. 2020; 136:1956-1967. doi: 10.1182/blood.2019004776.
 24. Collins JH, Mayer L, Lopez JAG. Immune dysregulation, autoimmunity, and granule defects in gray platelet syndrome. *J Thromb Haemost*. 2023; 21:1409-1419. doi: 10.1016/j.jth.2023.03.032.
 25. Tariq H, Perez Botero J, Higgins R, Medina E. Gray Platelet Syndrome Presenting with Pancytopenia, Splenomegaly, and Bone Marrow Fibrosis. *Am J Clin Pathol*. 2021; 156. doi: 10.1093/ajcp/aqaa229.
 26. Aarts CEM, Downes K, Hoogendijk AJ y col. Neutrophil specific granule and NETosis defects in gray platelet syndrome. *Blood Adv*. 2021; 5:549-564. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002442.
 27. Savoia A, Dufour C, Locatelli F y col. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical and biological consequences of five novel mutations. *Haematologica*. 2007; 92:1186-1193. doi: 10.3324/haematol.11425.
 28. Germeshausen M, Ballmaier M. CAMT-MPL: congenital amegakaryocytic thrombocytopenia caused by MPL mutations - heterogeneity of a monogenic disorder - a comprehensive analysis of 56 patients. *Haematologica*. 2021; 106:2439-2448. doi: 10.3324/haematol.2020.257972.
 29. Savoia A, Kunishima S, Rocco D y col. Spectrum of the Mutations in Bernard-Soulier Syndrome. *Hum Mutat*. 2014; 35. doi: 10.1002/humu.22607.
 30. Ma J, Chen Z, Li G, Gu H, Wu R. A novel mutation in GP1BA gene in a family with autosomal dominant Bernard Soulier syndrome variant: A case report. *Exp Ther Med*. 2021; 21:1-1. doi: 10.3892/etm.2021.9791.
 31. Effendi I, Nadeem A, Sarfraz S, Shahid M, Farooq M, Anand A. Bernard Soulier syndrome: A case report from Pakistan. *Clin Case Rep*. 2023; 11:e7767. doi: 10.1002/ccr3.7767.
 32. Farhan S, Iqbal I, Ahmed N. Bernard Soulier Syndrome: 10 years' experience at a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci*. 2019; 35:705-708. doi: 10.12669/pjms.35.3.980.
 33. Fiore M, Giraudet J, Alessi M y col. Emergency management of patients with Glanzmann thrombasthenia: consensus recommendations from the French reference center for inherited platelet disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2023; 18:171. doi: 10.1186/s13023-023-02787-2.
 34. Mathews N, Rivard G-E, Bonnefoy A. Glanzmann Thrombasthenia: Perspectives from Clinical Practice on Accurate Diagnosis and Optimal Treatment Strategies. *J Blood Med*. 2021; 12:449-463. doi: 10.2147/JBM.S271744.
 35. Botero JP, Lee K, Branchford BR y col. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates. *Haematologica*. 2020; 105:888-894. doi: 10.3324/haematol.2018.214239.
 36. Canault M, Alessi M-C. RasGRP2 Structure, Function and Genetic Variants in Platelet Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:1075. doi: 10.3390/ijms21031075.
 37. Swerdlow S, Campo E, Harris N y col. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Geneva, Switzerland: WHO Press. (2009). <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4002>. [Accessed June 5, 2024]
 38. Weinberg OK, Kuo F, Calvo KR. Germline

- Predisposition to Hematolymphoid Neoplasia: 2017 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology Workshop Report. *Am J Clin Pathol.* 2019; 152:258-276. doi: 10.1093/ajcp/aqz067.
39. Bastida J, Marín-Quílez A, Zamora A y col. Inherited Thrombocytopenias Predisposing to Hematologic Neoplasms. Experience of the Spanish Group for Inherited Platelet Disorders (GEAPC). *Blood.* 2023; 142 (Supplement 1):1357. doi: 10.1182/blood-2023-180690.
40. Homan CC, Scott HS, Brown AL. Hereditary platelet disorders associated with germ line variants in RUNX1, ETV6, and ANKRD26. *Blood.* 2023; 141:1533-1543. doi: 10.1182/blood.2022017735.
41. Sullivan MJ, Palmer EL, Botero JP. ANKRD26-Related Thrombocytopenia and Predisposition to Myeloid Neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep.* 2022; 17:105-112. doi: 10.1007/s11899-022-00666-4.
42. Schlegelberger B, Mecucci C, Wlodarski M. Review of guidelines for the identification and clinical care of patients with genetic predisposition for hematological malignancies. *Fam Cancer.* 2021; 20:295-303. doi: 10.1007/s10689-021-00263-z.
43. Clark A, Thomas S, Hamblin A y col. Management of patients with germline predisposition to haematological malignancies considered for allogeneic blood and marrow transplantation: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub (GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSB-MTCT). *Br J Haematol.* 2023; 201:35-44. doi: 10.1111/bjh.18682.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.