



PUBLICACIÓN ADELANTADA

Descripción de una serie de casos de trombocitopenias de origen genético diagnosticadas en el servicio de Hematología del Hospital de San José entre los años 2000-2021 y revisión narrativa de la literatura

Claudia Patricia Casas-Patarroyo¹, María Helena Solano-Trujillo², Gerson David Menoyo-Caballero³, María Lorcy Monsalve-Córdoba⁴, Diana Marcela Cuervo-Lozada⁵

¹Profesora asistente de posgrados de la Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

²Profesora titular de posgrados de la facultad de medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

³Residente de hematología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

⁴Instructor asistente de la Vicerrectoría de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

⁵Instructor asistente de posgrados de la Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

PALABRAS CLAVE

Genética;
Plaquetas;
Trombocitopenia

Recibido: abril 17 de 2023

Aceptado: junio 18 de 2024

Disponible en línea: marzo 10 de 2025

Correspondencia: Claudia Patricia Casas-Patarroyo; claudiapatriciacasas@gmail.com

Cómo citar: Casas-Patarroyo CP, Solano-Trujillo MH, Menoyo-Caballero GD, Monsalve-Córdoba ML, Cuervo-Lozada

RESUMEN

Introducción: las trombocitopenias genéticas (TG) son un grupo de enfermedades clásicamente consideradas raras, asociadas a sangrado grave y restringidas a la población pediátrica.

Objetivos: describir los casos de trombocitopenias genéticas atendidos en el servicio de Hematología del Hospital de San José durante 2000 a 2021.

Materiales y métodos: estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos de los pacientes con diagnóstico confirmado de TG. Se realizó un análisis descriptivo univariado de los datos:

DM. Descripción de una serie de casos de trombocitopenias de origen genético diagnosticadas en el servicio de Hematología del Hospital de San José entre los años 2000-2021 y revisión narrativa de la literatura. Iatreia [Internet]. 2025. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.310>



frecuencias absolutas, proporciones, media, mediana y se graficaron datos relevantes.

Resultados: se encontraron 6 casos y mutaciones en 6 genes asociados a TG. El 83 % de estos fueron de sexo femenino. La mediana del recuento plaquetario al diagnóstico fue de 30.000 por microlitro, el fenotipo de sangrado fue ausente o leve en el 50 % de los casos al igual que la presencia de macroplaquetas. La mediana de tiempo de retraso en el diagnóstico fue de 13 años, la mitad con diagnóstico inicial de trombocitopenia inmune primaria. Una de las mutaciones identificadas está asociada a neoplasias mieloides.

Conclusiones: las TG están presentes en la población de adultos, la mitad de los casos con fenotipo de sangrado no es grave. El diagnóstico oportuno tiene un impacto en tratamiento y pronóstico.

Este manuscrito fue aprobado para publicación por parte de la Revista Iatreia teniendo en cuenta los conceptos dados por los pares evaluadores. **Esta es una edición preliminar, cuya versión final puede presentar cambios.**



AHEAD OF PRINT PUBLICATION

Description of a Case Series of Genetic Thrombocytopenia Diagnosed in a Hematology Service of a Reference Hospital in Bogotá, Colombia Between 2000-2021 and a Narrative Review of Literature

Claudia Patricia Casas-Patarroyo¹, María Helena Solano-Trujillo², Gerson David Menoyo-Caballero³, María Lorcy Monsalve-Córdoba⁴, Diana Marcela Cuervo-Lozada⁵

¹Assistant professor of postgraduate courses at the Faculty of Medicine, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

²Full professor of postgraduate courses at the Faculty of Medicine, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

³Hematology Resident, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

⁴Assistant Instructor of the Vice Rector's Office of Research, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

⁵Graduate assistant instructor of the Faculty of Medicine, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

KEYWORDS

Genetic;
Platelets;
Thrombocytopenia

Received: April 17, 2023

Accepted: June 18, 2024

Available online: March 10, 2025

Correspondence: Claudia Patricia Casas-Patarroyo; claudiapatriciacasas@gmail.com

How to cite: Casas-Patarroyo CP, Solano-Trujillo MH, Menoyo-Caballero GD, Monsalve-Córdoba ML, Cuervo-Lozada DM. Description of a Case Series of Genetic Thrombocytopenia Diagnosed in a

ABSTRACT

Introduction: Genetic thrombocytopenias (GT) are a group of diseases classically considered very rare, associated with severe bleeding, and restricted to the pediatric population.

Objective: Describe the genetic thrombocytopenia cases treated in the hematology service of a reference hospital in Bogotá, Colombia during 2000 and 2021.

Methods and materials: A retrospective descriptive case series study of patients diagnosed with GT. A univariate descriptive analysis of the data was performed: absolute frequencies, proportions, mean, median and relevant data were plotted.

Hematology Service of a Reference Hospital in Bogotá, Colombia Between 2000-2021 and a Narrative Review of Literature. *Iatreia* [Internet]. 2025.

<https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.310>



Results: A total of six cases with mutations in six genes were associated with GT. The 83% of these were of female sex. The median platelet count at diagnosis was $30 \times 10^9/L$, bleeding phenotype was absent or mild in 50% of the cases as was the presence of large platelets. The median time of delay to the specific diagnosis was 13 years, the initial diagnosis was primary immune thrombocytopenia in half of the cases. One of the identified mutations is associated with myeloid neoplasms.

Conclusions: GT can be diagnosed in an adult population, half of the cases had a non-severe bleeding phenotype. A prompt diagnosis has an impact in terms of exposition to possible toxic treatments and prognosis.

EDICIÓN PRELIMINAR

INTRODUCCIÓN

Las trombocitopenias genéticas (TG) son un grupo de enfermedades en las que hay una alteración en la producción plaquetaria y megacariopoyesis. Los genes involucrados actúan en la proliferación de progenitores hematopoyéticos, maduración y migración de megacariocitos o regulando la vida media plaquetaria. Esto termina afectando el número, en ocasiones la función y el tamaño plaquetario, manifestándose con episodios de sangrado mucocutáneo de diferente intensidad en forma aislada o como parte de síndromes específicos (1). Se han descrito al menos 60 tipos diferentes de trombocitopenias hereditarias y 75 genes implicados, sin embargo, las trombocitopenias de origen genético abarcan otras entidades que dentro del espectro clínico presentan trombocitopenia (2). No es inusual que las TG hagan parte de síndromes genéticos con manifestaciones multisistémicas y presencia de características fenotípicas, debido a que los genes afectados no tienen una función específica sobre las plaquetas o sus precursores, sino que intervienen en vías metabólicas o de señalización común a distintos tipos celulares con funciones variadas (3).

El grado de trombocitopenia o el tipo de defecto funcional plaquetario determinará la intensidad de sangrado. Los síntomas más frecuentes son sangrado mucocutáneo como petequias, equimosis, hematomas superficiales con traumas menores, epistaxis o gingivorragia, evidentes desde la infancia. Los casos leves solo tendrán manifestaciones clínicas en relación a retos hemostáticos (traumas, cirugía, embarazo/parto). Sangrados espontáneos amenazantes para la vida como hemorragias intracraneal, gastrointestinal o genitourinaria son raros. Las mujeres pueden tener sangrado uterino anormal o sangrados durante el embarazo o parto (4).

Aunque se conocen varios tipos y descripciones desde el siglo XX, las *trombocitopenias de origen genético/hereditario* eran consideradas infrecuentes, con

potencial de sangrado y en la mayoría de los casos mortales. Las nuevas tecnologías en genética y biología molecular han permitido identificar y diferenciar tipos de trombocitopenias cuyo origen son alteraciones en genes que intervienen directa o indirectamente en la producción o funcionamiento de las plaquetas.

En la vida real, la identificación se basa en la historia clínica, hallazgos al examen físico y alteraciones en el tamaño o forma de plaquetas u otras células sanguíneas. Las siguientes son *signos de alarma* que deben orientar hacia este diagnóstico (5):

- Historia familiar de trastorno hemorrágico
- Trombocitopenia desde el período neonatal
- Alteración en el tamaño plaquetario: macroplaquetas, microplaquetas o plaquetas gigantes
- Episodios de sangrado inesperados y no congruentes con el recuento plaquetario
- Refractoriedad a tratamientos estándar de trombocitopenias
- Alteraciones morfológicas en neutrófilos o eritrocitos
- Asociación con compromiso en otros sistemas (óseo, endocrinológico, inmunológico)

La mayoría son diagnosticados en la edad adulta (21 - 37 años) con trombocitopenias adquiridas (usualmente trombocitopenia inmune) y son expuestos a tratamientos fútiles para las TG; tratamientos con efectos adversos como esteroides, esplenectomía o inmunosupresores que además imponen un alto costo al sistema de salud. Además, algunas de las entidades dentro del grupo de TG se han asociado a otros desórdenes que tienen mayores implicaciones como es el caso de la asociación a aplasia medular en la

trombocitopenia amegacariocítica congénita, la enfermedad renal terminal en las mutaciones del MYH9 o neoplasias mieloides en las mutaciones en AKNRD26-RT (6).

Todo esto nos llevó a describir el grupo *trombocitopenias de origen genético* identificadas en los pacientes atendidos en nuestro servicio de hematología, dado que es una entidad emergente, frecuentemente subdiagnosticada y con relevancia en la orientación diagnóstica y terapéutica en la población adulta.

MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos en el cual se revisaron historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de trombocitopenias de origen hereditario/genético en seguimiento en el servicio de hematología del Hospital de San José durante los años 2000 a 2021. Estos casos fueron identificados y filtrados de la consulta de seguimiento de hematología benigna —ahora mejor denominada clásica— por su comportamiento inusual y la presencia de *signos de alarma*, lo que obligaba a mantenerlos en un estrecho seguimiento. Se incluyeron casos que cumplieron con los criterios de inclusión: mayores 18 años, trombocitopenia (definido por conteo plaquetario <150.000) en quien no se identificó una causa secundaria, confirmación diagnóstica de enfermedad o síndrome genético mediante estudio con panel secuenciación de nueva generación (NSG) profundidad 20X, identificación de mutaciones o déficit enzimático derivado de una alteración genética conocida. Se tuvieron en cuenta aspectos relevantes la historia familiar de trombocitopenia o trastorno hemorrágico y la presencia de anomalías de la forma y tamaño plaquetario. Se excluyeron pacientes cuya historia clínica estaba incompleta o tuvieron durante el seguimiento el diagnóstico de otra patología hematológica que explicara la trombocitopenia.

Se creó una herramienta de recolección en Excel con las variables previamente consideradas como relevantes. Estas variables incluyeron: edad actual y edad de identificación de trombocitopenia, sexo, diagnóstico inicial, endogamia, tiempo entre el diagnóstico inicial y el diagnóstico final específico, tipo de enfermedad genética asociada a trombocitopenia, recuento plaquetario al diagnóstico, tratamientos recibidos, presencia de macroplaquetas o plaquetas gigantes (tamaño normal entre 1 - 3 micras; macroplaquetas 3 - 4 micras y plaquetas gigantes >4 micras), fenotipo de sangrado (leve definido como sangrado mucocutáneo que no ameritó intervención distinta a medidas locales para su control; moderado aquel que requirió intervención farmacológica para su control pero que no produjo anemia o ameritó intervención quirúrgica y grave aquel que produjo anemia, inestabilidad hemodinámica, requirió cirugía o transfusión de hemoderivados para su control).

Se realizó un análisis descriptivo para las variables cualitativas mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas en medidas de tendencia central y dispersión: mediana y rango intercuartílico, dado el tamaño de muestra. Se realizó un análisis descriptivo bivariado usando tablas de doble entrada con la presentación de distribuciones de frecuencia y se graficó la información de los datos más relevantes. Para el procesamiento de la información se utilizó el programa STATA versión 17®.

Posteriormente se realizó una revisión narrativa de la literatura que integró los resultados de la investigación actual.

El estudio fue evaluado y aprobado por los comités de investigaciones y de ética de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

RESULTADOS

Se identificaron 10 pacientes con impresión diagnóstica de trombocitopenias hereditarias. Dos pacientes perdieron seguimiento y no lograron reportar el resultado de estudio genético, un paciente tuvo, a pesar de un cuadro clínico típico, el estudio genético específico negativo y un paciente con historia clínica incompleta. En total se incluyeron 6 pacientes, 5 pacientes eran de sexo femenino. La edad mediana en la que se identificó trombocitopenia fue de 17,5 años, pero con amplio intervalo (1 a 39 años). El recuento mediano de plaquetas al diagnóstico fue 30.000 por microlitro. En sus antecedentes familiares 2 de los casos reportaron endogamia en su familia o antecedentes de trombocitopenia. En el 50 % de los casos se reportaron macroplaquetas y sólo en un caso se encontraron plaquetas gigantes. No se describieron otros hallazgos morfológicos en los casos (Figura 1).

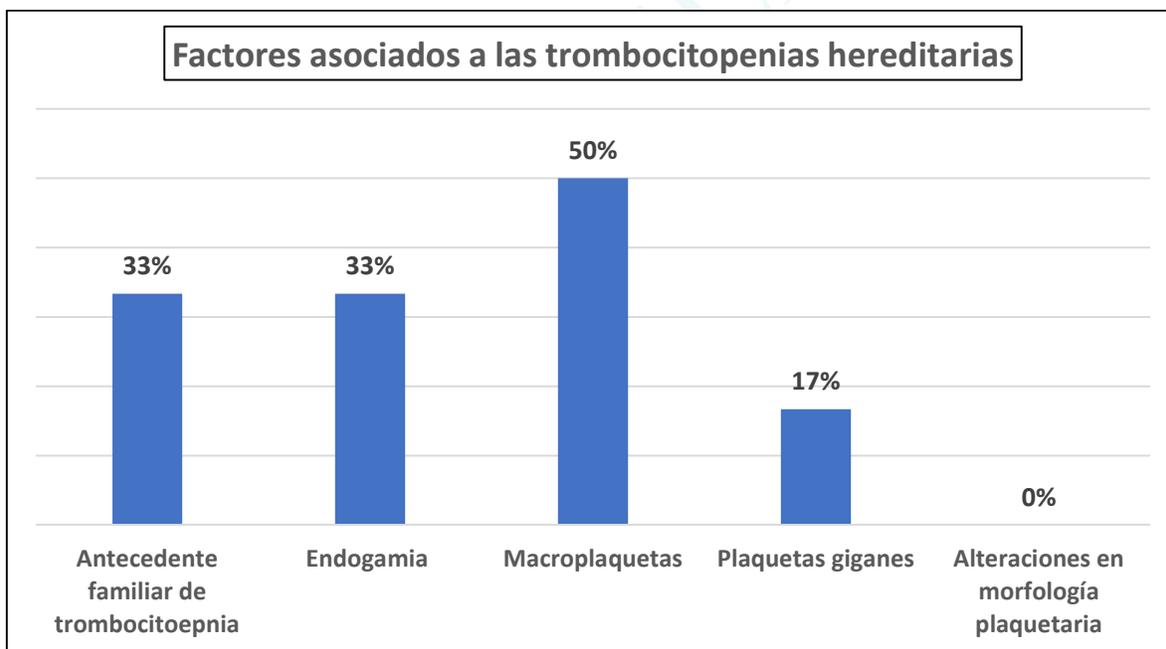


Figura 1. Factores asociados a las trombocitopenias hereditarias en los 6 pacientes identificados en ésta serie

Fuente: elaboración propia

Del total de pacientes del estudio, en 4 casos se presentaron manifestaciones de sangrado, de los cuales dos presentaron fenotipo de sangrado grave, uno moderado y el otro

leve (Figura 2) siendo estos casos mujeres. El paciente masculino no presentaba sangrado alguno.

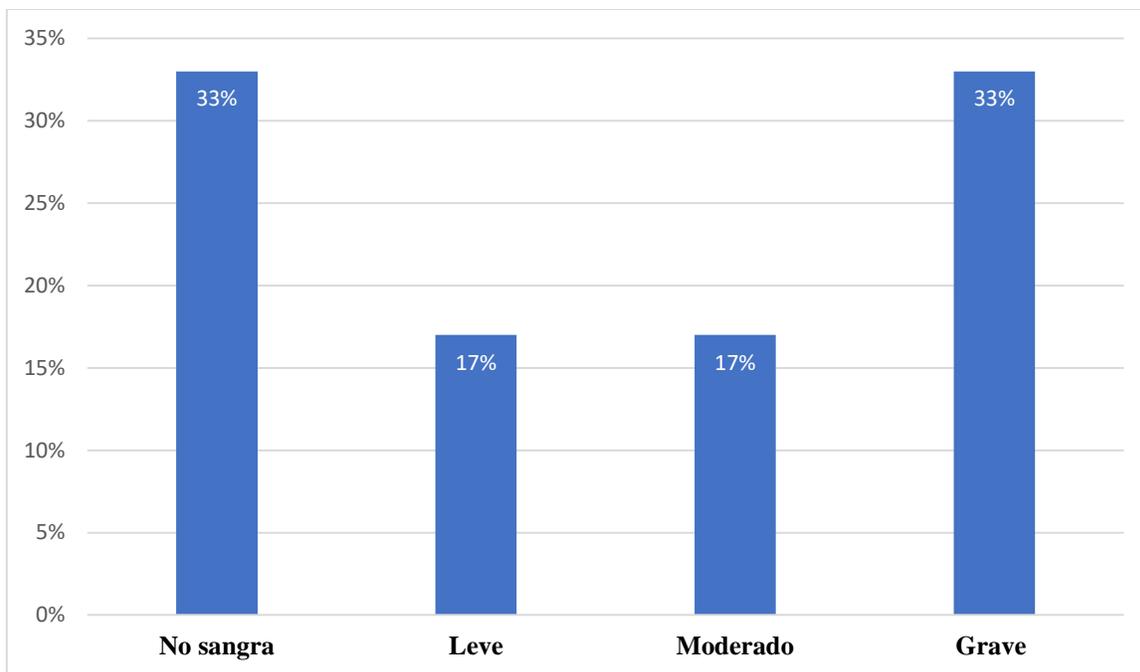


Figura 2. Fenotipo de sangrado de los pacientes con TH

Fuente: elaboración propia

La mitad de los casos recibió diagnóstico inicial de trombocitopenia inmune primaria y un caso adicional fue diagnosticado como trombocitopenia asociada al embarazo. Por las alteraciones en el tamaño plaquetario al diagnóstico, uno de los pacientes fue diagnosticado con síndrome de Bernard Soulier y otro no recibió ningún diagnóstico específico. En 4 casos se reportó algún tipo de intervención farmacológica como parte del tratamiento de la trombocitopenia. Dentro de los tratamientos recibidos se incluyen: corticoesteroides, inmunoglobulina humana, esplenectomía, eltrombopag y ácido tranexámico. Dos pacientes no recibieron transfusiones de hemoderivados durante la evolución de su enfermedad, de igual manera, dos pacientes recibieron transfusiones de plaquetas y los dos restantes recibieron además transfusión de glóbulos rojos, concordante con la proporción de pacientes con fenotipo de sangrado grave (Tabla 1).

Tabla 1. Edad de presentación, diagnóstico inicial, gen relacionado con la TH fenotipo de sangrado y tratamiento previo recibido

Paciente	Edad inicial de identificación de trombocitopenia	Diagnóstico inicial de causa de trombocitopenia	Gen afectado como causa de TH	Fenotipo de sangrado	Tipo de estudio	Tipo de tratamiento recibido previo a diagnóstico de TH	Producto sanguíneos recibidos
P01X	2 años	Trombocitopenia inmune primaria	ANKRD26	Grave	Secuenciación NGS profundidad 20x	Metilprednisolona, Inmunoglobulina	Glóbulos rojos, Plaquetas
P02X	15 años	Trombocitopenia en embarazo	GBA	Leve	Estudio enzimático. Genotipificación mutaciones en beta glucocerebrósida	Prednisona, tranexámico	Plaquetas
P03X	20 años	Trombocitopenia inespecífica	GBA	No sangra	Estudio enzimático Estudio genético	Ninguno	No aplica
P04X	20 años	Trombocitopenia inmune primaria	SHANK3 y VWF	Grave	Secuenciación NGS profundidad 20x	Inmunoglobulina, esteroides, esplenectomía, eltrombopag	Glóbulos rojos, Plaquetas
P05Y	39 años	Trombocitopenia inmune primaria	del22q11	No sangra	Secuenciación NGS profundidad 20x	Ninguno	No aplica
P06X	1 año	Síndrome Bernard Soulier	TUBB1	Moderado	Secuenciación NGS profundidad 20x	Transfusiones, esteroides	Plaquetas

Fuente: elaboración propia

En todos los casos se encontraron alteraciones genéticas relacionadas con 5 enfermedades o síndromes genéticos asociados a trombocitopenia. Dos mutaciones del gen GBA permitieron diagnosticar la enfermedad de Gaucher tipo 1 mediante análisis molecular del gen GBA. Un caso presentó dos mutaciones en los genes SHANK3 y VWF p. Arg 1309Cys. Aunque ésta última mutación se presentó en el gen de Von Willebrand. Un caso presentó una delección en 22q11 que abarcó 44 genes distintos y permitió diagnosticar un tipo

de síndrome de Noonan relacionado a trombocitopenia y el último caso presentó una mutación en el gen ANKRD26, mutación que se asocia al desarrollo de neoplasias mieloides.

En todos los casos hubo un retraso de más de 5 años en el diagnóstico específico de la causa de trombocitopenia. La mediana de tiempo entre la identificación de la trombocitopenia y el diagnóstico genético específico fue de 13 años (8 a 23 años), siendo de más de 10 años en el 66,66 % de los casos (Figura 3).

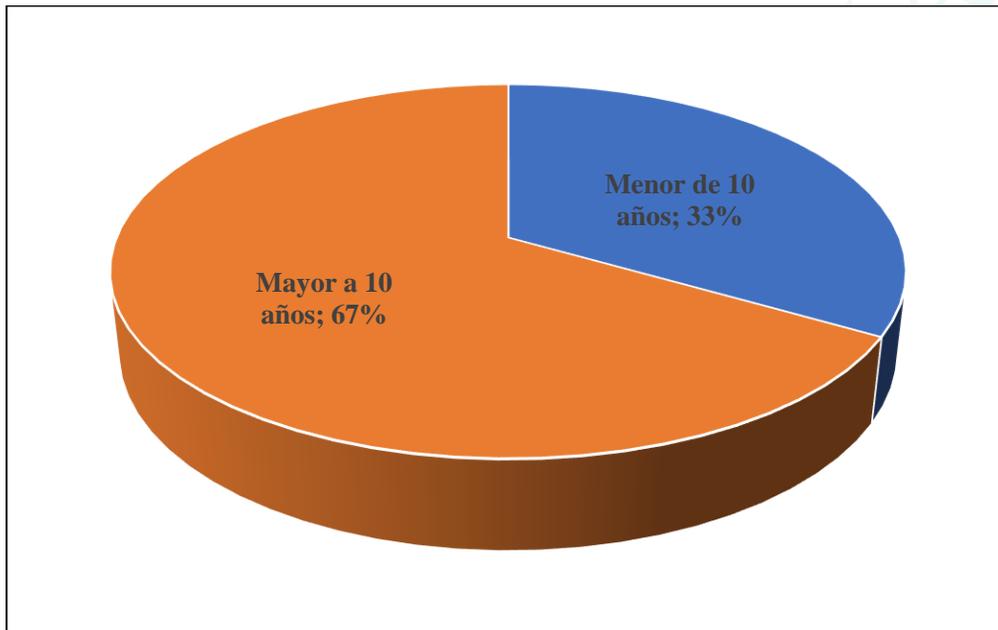


Figura 3. Tiempo transcurrido entre la identificación inicial de trombocitopenia y el diagnóstico definitivo de trombocitopenia hereditaria

Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN

Las TG comprenden patologías primarias, relacionadas a enfermedades genéticas establecidas o asociadas a defectos funcionales de las plaquetas (7). Como se describe en esta serie de 6 casos, se identificaron dos casos de trombocitopenias primarias (trombocitopenia asociada a ANKRD26 y TUBB1), tres casos de trombocitopenias asociada enfermedades genéticas (Enfermedad de Gaucher tipo 1 y Síndrome de Noonan) y un caso adicional en el

que las mutaciones reportadas parecen ubicarse en una zona del cromosoma 22 relacionada con trombocitopenia y coagulación (8), reflejando la heterogeneidad genética de ésta grupo de enfermedades. Los motivos del estudio genético como causal de trombocitopenia de esta población fueron variados: antecedente familiar de trombocitopenia (2 casos), falla a líneas de tratamiento de trombocitopenia inmune (3 casos), presencia de plaquetas grandes en el extendido de sangre periférica e inicio de trombocitopenia a etapas tempranas de la vida. Los estudios se realizaron con el concepto de genética clínica, en 4 casos, secuenciaciones NGS con profundidad 20x y dos estudios enzimáticos ante la clínica de enfermedad de Gaucher (confirmados por genotipificación en mutaciones de b-glucocerebrosidasa). Estos estudios están incluidos en el plan de beneficios de la seguridad social en salud en Colombia.

Se han descrito al menos 60 tipos de trombocitopenias hereditarias con aproximadamente 75 genes relacionados, sin embargo, las trombocitopenias genéticas que incluyen otros síndromes genéticos donde la trombocitopenia es un signo o síntoma relacionado, tienen una prevalencia desconocida. Existen algunas aproximaciones con estimaciones de estudios genéticos en población actuales que reportan una prevalencia tan alta de mutaciones en genes asociados a trombocitopenia de hasta 3 en 1000 personas (9). En la serie, la mayoría de alteraciones genéticas ya se habían reportado como asociadas a trombocitopenia. El único caso en el que la asociación directa no está descrita, es la delección 22q11, mecanismo por el cual se perdió una región de ADN, en éste caso una región del brazo largo del cromosoma 22, comprometiendo varios genes; no obstante, al indagar sobre los genes presentes en la región afectada permite inferir plausibilidad biológica al inmiscuir en esa región loci asociados a la hemostasia.

Históricamente estas condiciones se asociaron a un alto riesgo de sangrado, no obstante, hoy en día reconocemos, que las manifestaciones clínicas tienen un amplio espectro

de síntomas. En este estudio, 50 % de los pacientes presentaron un fenotipo de sangrado leve o ausente, demostrando que la mayoría se relacionan con manifestaciones clínicas de sangrado leves, especialmente en los casos en los que la expresión clínica se remonta únicamente a un bajo recuento de plaquetas como en las de mutaciones en los genes ACTN1, GP1BB, GP1BA, CYCS, TUBB1, TRMP7, TPM4 o IKF5 (10). Esta expresión clínica limitada retrasa el diagnóstico específico, haciendo que su identificación se realice en la edad adulta en forma incidental o asociada a complicaciones durante retos hemostáticos (11). Los pacientes que presentaron mutaciones en el gen GBA de esta serie, tuvieron trombocitopenia moderada al diagnóstico con pocos síntomas asociados por lo que el diagnóstico causal específico no se consideró prioritario.

La edad de presentación de las TG es variable según el defecto genético implicado y la traducción clínica del mismo. En este estudio el rango de edades de identificación de la trombocitopenia fue tan amplio como de 1 a 39 años. Un hallazgo relevante de esta descripción es el tiempo de retraso del diagnóstico específico. Si bien son conocidas las dificultades de la realización de un diagnóstico genético específico (12); en nuestros pacientes la mediana de tiempo en retraso diagnóstico fue de 13 años, documentándose en el 66,66 % de los casos, más de diez años en lograr un diagnóstico específico. Esto impacta directamente la exposición de estos pacientes a tratamientos inútiles y con potencialmente tóxicos, también descritos en esta serie (corticoesteroides, inmunoglobulina, esplenectomía, ácido tranexámico).

Es probable que ésta demora esté vinculada a la atención médica fraccionada, a las dificultades de acceso a la medicina especializada y al desconocimiento de estas patologías y los métodos de diagnóstico por parte de la comunidad médica (13). Cabe recordar, que en la mitad de los pacientes de la serie se encontró macrotrombocitopenia, hallazgo que es

sugestivo de defectos congénitos plaquetarios y que es de fácil reconocimiento en nuestro medio a través de un extendido de sangre periférica. El hemograma, universalmente disponible, es una herramienta útil, no sólo al realizar un recuento automatizado de las plaquetas, sino, al brindar información sobre el volumen plaquetario (4). A pesar de que alteraciones en estos estudios de fácil acceso no son universales, deben hacer parte del arsenal diagnóstico de todo paciente con trombocitopenia.

Aunque las manifestaciones de sangrado suelen ser leves, existe un grupo de pacientes con fenotipo de sangrado grave. Estas trombocitopenias usualmente se asocian a defectos funcionales de las plaquetas y recuentos excesivamente bajos. Las más frecuentes son el síndrome de Bernard-Soulier, la trombostenia de Glanzman y la enfermedad de Von Willebrand tipo plaquetario. En esta serie, un tercio de los pacientes presentó un fenotipo de sangrado grave que conllevó al uso de hemoderivados. Si bien, las transfusiones de concentrados plaquetarios son el tratamiento de elección en los casos de sangrado clínico y retos hemostáticos planeados (cirugías), el desconocimiento del comportamiento clínico de las TG conlleva con frecuencia al uso. Sólo la información sobre el comportamiento clínico de estas entidades permitirá optimizar el uso de hemocomponentes en estos escenarios (14).

Al analizar los casos de sexo femenino, el fenotipo de sangrado fue moderado a grave; teniendo en cuenta que la población analizada es una pequeña muestra, no se pueden sacar conclusiones con respecto del fenotipo encontrado, pero la explicación de este hallazgo pudiera estar en relación con que las mujeres se encuentran expuestas constantemente a retos hemostáticos durante la menstruación, el embarazo y el parto, dado que no se reporta una mayor tendencia de sangrado relacionada con el sexo en los diferentes tipos de TG descritas (15).

El diagnóstico específico de las TG se logra teniendo un alto índice de sospecha clínica. La historia personal y familiar de sangrado, hallazgos del examen físico y los estudios de coagulación ayudan a hacer una aproximación clínica. En los casos de TG sindrómicas, la identificación de anomalías craneofaciales, endocrinopatías, ausencia congénita del cúbito o radio o inmunodeficiencias primarias orienta a un diagnóstico específico (16). A pesar de ello, no siempre es fácil identificar estas “pistas” en la evaluación del paciente. En nuestro estudio, sólo 2 pacientes reportaron endogamia en sus familias o historia familiar de sangrado, información que orienta hacia una causa genética. En uno de los casos (síndrome Noonan), la identificación de alteraciones al examen físico orientó hacia el consejo genético que permitió hacer el diagnóstico genético.

La trombocitopenia asociada a TUBB1 se caracteriza por macrotrombocitopenia y una tendencia leve a moderada al sangrado, ocasionado por una alteración en la formación de las pro-plaquetas y a su liberación (17,18). En esta serie se encontró un caso de macrotrombocitopenia moderada desde la infancia, con fenotipo de sangrado leve e historia familiar de trombocitopenia, hallazgos concordantes con la herencia autosómica dominante de esta enfermedad (19).

Se encontró un caso trombocitopenia hereditaria asociada a mutación de ANKRD26, defecto en el dominio de repetición 26 del gen anakyrin asociado a trombocitopenia de tamaño normal o aumentado leve a moderada con fenotipo de sangrado leve y herencia autosómica dominante. Representa aproximadamente el 18 % del total de las trombocitopenias hereditarias y su relevancia clínica está relacionada con su asociación a neoplasias mieloides: el 7 – 10 % de los pacientes que portan esta mutación desarrollarán alguna neoplasia mieloide, clásicamente leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico en la segunda o tercera década de la vida, por lo que su reconocimiento

temprano es vital en términos de tratamiento dado que muchos de éstos casos probablemente se beneficien de la evaluación por un grupo de trasplante de progenitores hematopoyéticos (21,22). El caso descrito en esta serie presentó macrotrombocitopenia desde su infancia temprana con fenotipo de sangrado moderado y antecedente de endogamia en su familia. Hubo un retraso diagnóstico de aproximadamente 15 años.

Se describió una mutación del gen VWF (sin traducción patológica) y SHANK3 en el mismo paciente. En este caso particular, la trombocitopenia fue identificada en la edad adulta, se asoció a trombocitopenia y fenotipo de sangrado grave que la llevó a exponerse a múltiples tratamientos sin alcanzar la respuesta esperada, con un retraso del diagnóstico genético de más de 20 años. No es claro cuál es la asociación de éstas mutaciones con la trombocitopenia, especialmente, por la anotación incompleta de las características de las mutaciones en la historia clínica. Sin embargo, por la localización de dichas mutaciones en una región del cromosoma 22, es probable que se relacione con un síndrome de delección en el que estén implicados genes relacionados con glicoproteínas plaquetarias o factores de coagulación, especialmente la glicoproteína Ib-V-IX, implicada en un el síndrome 22q11DS, de locus cercano al del gen SHANK3 (8,22). Otros mecanismos relacionados con mutaciones del gen VWF podrían desde la teoría, explicar la trombocitopenia, dentro de las que se destacan formación de un menor número de megacariocitos, liberación ectópica de plaquetas en la médula ósea y un aumento en la eliminación de complejos VWF/plaquetas (23).

Por la baja prevalencia de las TG en la población general, ésta serie de casos en la que cual se recopila la información de 6 pacientes con distintas enfermedades y mecanismos fisiopatológicos asociados a la trombocitopenia hereditaria tiene un gran valor. No solo brinda información descriptiva de los casos, sino que aporta información de la vida real en cuanto a fenotipos de sangrado, alteraciones en el tamaño plaquetario, exposición a

tratamientos ineficaces y tiempo de retraso en diagnóstico genético. Deja ver a la población de hematólogos de adultos, que esta entidad cada vez más se presenta en la adultez lo que nos obliga a relacionarnos con estas enfermedades, a conocer su comportamiento clínico, métodos diagnósticos y particularidades de tratamiento.

Como limitaciones del estudio, dadas las características netamente descriptivas del diseño de investigación, no es posible sacar conclusiones ni asociaciones estadísticas. Sin embargo, al tratarse de enfermedades raras y de baja prevalencia, la información contenida aquí servirá como base para la realización de estudios prospectivos que amplíen el conocimiento de las TH en nuestro país.

CONCLUSIONES

Las TG son un grupo de enfermedades con un espectro amplio de manifestaciones clínicas que deben identificarse tempranamente dadas las implicaciones en cuanto a sangrado, tratamiento, pronóstico y consejo genético. En Colombia contamos con las herramientas necesarias para realizar un diagnóstico preciso en la mayoría de los casos. Es necesario la sensibilización de los médicos a la identificación oportuna de estas entidades teniendo un alto índice de sospecha y conociendo las pruebas diagnóstica genéticas y moleculares que permiten llegar al diagnóstico concreto, trabajando de la mano con especialidades como la genética clínica, especialistas en coagulación y la biología molecular. A continuación, presentamos el algoritmo de abordaje diagnóstico modificado del propuesto por Vallejo *et al.* (19) en su descripción sobre una variante de la mutación TUBB1 en un paciente con TG (Figura 4).

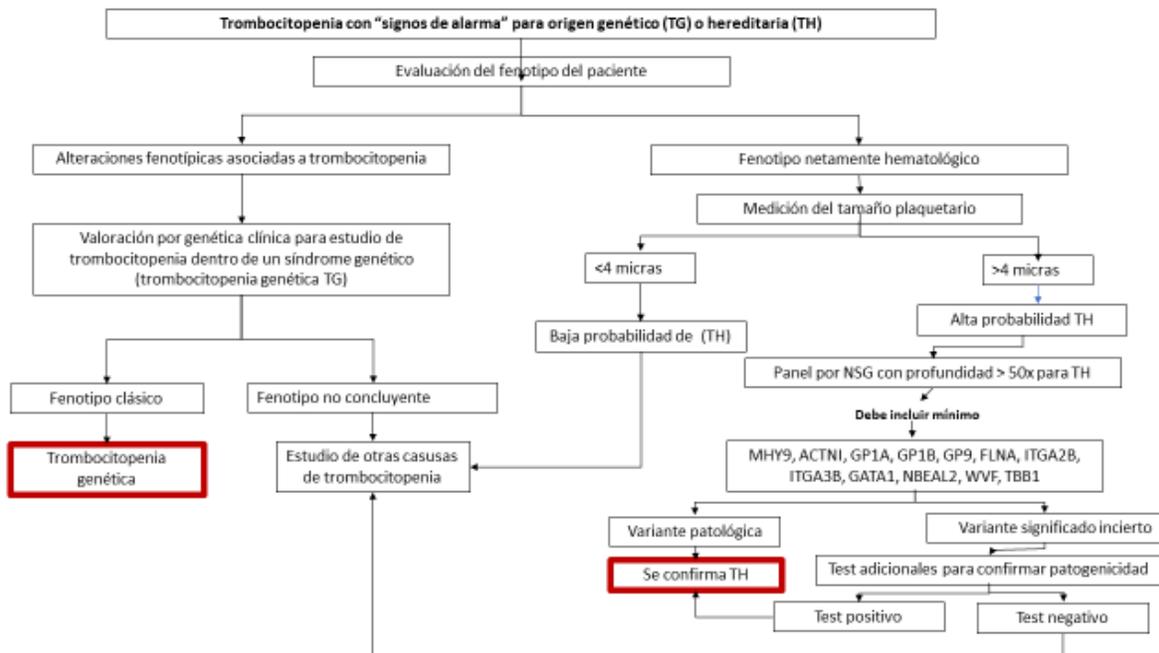


Figura 4. Propuesta de algoritmo diagnóstico para MH

Fuente: adaptado con permiso Vallejo M, Orozco L, Solano M, Casas C. Identification of a new tubb1 gene variant in a Colombian Patient with congenital macrothrombocytopenia (case report). Hematology [Internet]. 2022;58(1-2):50-54.

AGRADECIMIENTOS

Brindamos un agradecimiento especial al Dr. Michael Vallejo Urrego, Máster en Genética del Hospital de San José y la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud por su asesoramiento genético en todos los casos de trombocitopenias hereditarias en seguimiento en nuestro servicio de Hematología.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A, Zamora-Cánovas A, Rodríguez-Alén A, Marín-Quílez A, et al. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. *Int J Mol Sci* [Internet].2021;22(9):4521. <https://doi.org/10.3390/ijms22094521>
2. Bastida JM, Benito R, Lozano ML, Marin-Quilez A, Janusz K, Martin-Izquierdo M, et al. Molecular Diagnosis of Inherited Coagulation and Bleeding Disorders. *Semin Thromb Hemost* [Internet].2019;45(07):695-707. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687889>
3. Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold DM. How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2018;2018(1):561-567. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.561>
4. Balduni CL, Melazzini F, Pecci A. Inherited thrombocytopenias: recent advances in clinical and molecular aspects. *Platelets* [Internet]. 2017;28(1):3-13. <https://doi.org/10.3109/09537104.2016.1171835>
5. Sharma R, Perez-Botero J, Jobe SM. Congenital Disorders of Platelet Function and Number. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2018;65(3):561-578. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.02.009>
6. Balduni CL, Pecci A, Norris P. Inherited thrombocytopenias: the evolving spectrum. *Hemostaseologie* [Internet].2012;32(4):259-270. <https://doi.org/10.5482/ha12050001>
7. Almazni I, Stapley R, Morgan NV. Inherited Thrombocytopenia: Update on Genes and Genetic Variants Which may be Associated With Bleeding. *Front Cardiovasc Med* [Internet].2019;6:80. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00080>
8. Ruiz-Llobet A, Isola I, Gassiot S, Català A, Díaz-Ricart M, Martínez-Monseny AF, et al. Platelet Dysfunction in Noonan and 22q11.2 Deletion Syndromes in Childhood. *Thromb Haemost* [Internet]. 2020;120(3):457-465. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701239>

9. Oved JH, Lambert MP, Kowalska MA, Poncz M, Karczewski KJ. Population based frequency of naturally occurring loss-of-function variants in genes associated with platelet disorders. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021;19(1):248–254. <https://doi.org/10.1111/jth.15113>
10. Pecci A, Balduini CL. Inherited thrombocytopenias: an updated guide for clinicians. *Blood Rev* [Internet]. 2021;48:100784. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100784>
11. Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. *Haematologica* [Internet]. 2020;105(8):2004-2019. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.233197>
12. Greinacher A, Eekels JJM. Diagnosis of hereditary platelet disorders in the era of next-generation sequencing: “primum non nocere.” *J Thromb Haemost* [Internet]. 2019;17(3):551–554. <https://doi.org/10.1111/jth.14377>
13. Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Młynarski W, Mital A, Musiał J, et al. Management of inherited thrombocytopenia. Recommendations of the Group on Hemostasis of the Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, 2019. *J. Trans. Med* [Internet]. 2020;13(1):16–28. <https://doi.org/10.5603/JTM.2020.0001>
14. Orsini S, Noris P, Bury L, Heller PG, Santoro C, Kadir RA, et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. *Haematologica* [Internet]. 2017;102(7):1192-1203. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.160754>
15. Drachman JG. Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood* [Internet]. 2004;103(2):390-398. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1742>
16. Tsai FD, Battinelli EM. Inherited Platelet Disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2021;35(6):1069-1084. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.003>
17. Kunishima S, Kobayashi R, Itoh TJ, Hamaguchi M, Saito H. Mutation of the β 1-tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenia affecting

- microtubule assembly. *Blood* [Internet]. 2009;113(2):458–461. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-162610>
18. Burley K, Westbury SK, Mumford AD. TUBB1 variants and human platelet traits. *Platelets* [Internet]. 2018;29(2):209-211. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1411587>
 19. Vallejo M, Orozco L, Solano M, Casas C. Identification of a new tubb1 gene variant in a Colombian Patient with congenital macrothrombocytopenia (case report). *Hematology* [Internet]. 2022;58(1-2):50-54.
 20. Ferrari S, Lombardi AM, Putti MC, Bertomoro A, Cortella I, Barzon I, et al. Spectrum of 5'UTR mutations in ANKRD26 gene in patients with inherited thrombocytopenia: C.-140C>G mutation is more frequent than expected. *Platelets* [Internet]. 2017;28(6):621–624. <https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1267337>
 21. Noris P, Perrotta S, Seri M, Pecci A, Gnan C, Loffredo G, et al. Mutations in ANKRD26 are responsible for a frequent form of inherited thrombocytopenia: analysis of 78 patients from 21 families. *Blood* [Internet]. 2011;117(24):6673–6680. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-336537>
 22. Mitz AR, Philyaw TJ, Boccuto L, Shcheglovitov A, Sarasua SM, Kaufmann WE, et al. Identification of 22q13 genes most likely to contribute to Phelan McDermid syndrome. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2018;26(3):293-302. <https://doi.org/10.1038/s41431-017-0042-x>
 23. Bury L, Malara A, Momi S, Petito E, Balduini A, Gresele P. Mechanisms of thrombocytopenia in platelet-type von Willebrand disease. *Haematologica* [Internet]. 2019;104(7):1473-1481. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.200378>