

11217 768
208



SOCIEDAD DE BENEFICIENCIA ESPAÑOLA

HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO
DIVISION DE GINECO - OBSTETRICIA
AFILIADA A LA UNAM

**SINDROME DE BERNARD-SOULIER. REVISION
BIBLIOGRAFICA Y PRESENTACION DE UN CASO
CLINICO. (EMBARAZO EN UNA PACIENTE CON
EL SINDROME DE BERNARD-SOULIER)**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN:

GINECO - OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DR. JESUS ZUBILLAGA COLIN



MEXICO, D. F.



1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

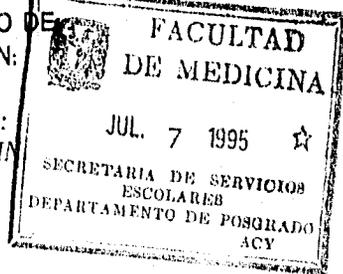
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SOCIEDAD DE BENEFICIENCIA ESPAÑOLA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO
DIVISION DE GINECO-OBSTETRICIA
AFILIADA A LA UNAM

SINDROME DE BERNARD-SOULIER. REVISION
BIBLIOGRAFICA Y PRESENTACION DE UN
CASO CLINICO. (EMBARAZO EN UNA PACIENTE
CON EL SINDROME DE BERNARD-SOULIER)

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
GINECO - OBSTETRICIA
PRESENTA:
DR. JESUS ZUBILLAGA COLIN



Asesor: Dr. Efraín Vázquez Benítez.
Jefe del Departamento de Gineco-Obstetricia
Hospital Español de México.

Asesor: Q.B.P. Octavio Novoa Fariás.
M.C. con Especialidad en Patología
Clínica. Jefe de Laboratorio de
Análisis Clínicos. Dirección Técnica
del Laboratorio del
Hospitalario Nuevo Sanatorio Durango.

Asesor: Dr. Alfredo Becerra García.
Hematólogo. Jefe del Departamento de
Hematología. Centro Hospitalario
Nuevo Sanatorio Durango.



ÍNDICE

| | PÁGINA |
|---|--------|
| JUSTIFICACIÓN. | 1 |
| INTRODUCCIÓN | 2 |
| ANTECEDENTES HISTÓRICOS. | 4 |
| GENÉTICA. | 4 |
| ETIOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR. | 6 |
| MODO DE TRANSMISIÓN. | 10 |
| CUADRO CLÍNICO | 10 |
| PATOLOGÍA. | 11 |
| EXÁMENES AUXILIARES DE DIAGNOSTICO | 14 |
| DIAGNOSTICO DIFERENCIAL. | 16 |
| TRATAMIENTO. | 21 |
| PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO | 21 |
| ESTUDIOS DE LABORATORIO. | 23 |
| PADECIMIENTO ACTUAL. | 26 |
| IMPRESIÓN DIAGNOSTICA. | 27 |
| CONCLUSIÓN | 28 |
| BIBLIOGRAFÍA | 31 |

JUSTIFICACIÓN

A pesar de los grandes avances en la Medicina, aún no se ha logrado un tratamiento adecuado de las enfermedades de transmisión genética. La mayoría de éstas, son importantes ya que el conocimiento de las mismas permite englobarlas dentro de los padecimientos con un defecto primario que no se puede corregir, pero sí vigilar y manejar adecuadamente. Las que se manifiestan por trastornos de la coagulación, han sido poco estudiadas ya que el número de casos reportados es poco. Más aún su coincidencia con el embarazo, es todavía más rara. Existen pocos casos reportados en la Literatura y no existe un consenso general para el manejo de este tipo de coagulopatías. En el mejor de los casos es importante tener idea del cuidado durante la gestación, para poder evitar y ó manejar las complicaciones que pudieran llegar a presentarse durante este período. Con lo cual mejorar las tasas de morbilidad materno-fetal.

Así también enseñarle a los pacientes con esta enfermedad, la manera de llevar una vida más cercana a lo normal; controlarse por medio de exámenes de laboratorio accesibles como son: la biometría hemática con cuenta plaquetaria, pruebas de coagulación, observación de un frotis de sangre periférica, buscando la presencia de plaquetas gigantes, así como las manifestaciones clínicas de la misma.

Se hace necesario, por lo tanto, tener conocimiento, de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, así como su etiopatogenia, para una detección temprana y un mejor manejo de la misma y de sus complicaciones.

En México, no se cuenta con un registro de incidencia de este padecimiento, no formando parte de la distribución étnica mundial.

INTRODUCCIÓN

El estudio de los trastornos que se determinan genéticamente, aunque son raros, ha permitido clasificarlos y diferenciarlos de otros que son adquiridos. Dentro de los de origen congénito que se manifiestan por una falla en el proceso de la coagulación sanguínea, se mencionan los debidos a un problema de falla estructural y funcional de las plaquetas. Cada paso para la formación del coágulo hemostático puede fallar como resultado de uno ó más defectos hereditarios de las plaquetas. Dentro de estos se mencionan: El Síndrome de Bernard-Soulier donde existe un defecto en la adhesión plaquetaria al tejido conectivo vascular, ausencia de agregación plaquetaria en la Tromboastenia de Glanzmann's, Deficiencia enzimática en la síntesis del Tromboxano de tipo hereditario, Deficiencia de la secreción plaquetaria por defectos en el almacenamiento por los organelos intracelulares, defectos del flujo intracelular del calcio o utilización del mismo y, por último, la ausencia de receptores en la superficie plaquetaria. (1).

Las plaquetas actúan a favor del proceso hemostático, formando un coágulo en los sitios donde existe un daño vascular. También actúan proviniendo una superficie de unión con complejos proteícos de la coagulación, y la generación de trombina, lo que funciona como nido para el acumulo de fibrina, y además la secreción de factores que actúan en la reparación de la herida. La función de las plaquetas normales puede dividirse en cuatro fases: adhesión, agregación, secreción y una respuesta a favor de la coagulación. La adhesión plaquetaria se inicia con su unión a las fibras de colágena a los pocos segundos en el sitio de daño vascular. Cuando el daño ocurre en los sitios de flujo sanguíneo lento, las plaquetas se adhieren a la colágena del subendotelio, a la fibronectina y a la laminina. Sin embargo, cuando el daño ocurre en los sitios de flujo rápido, la adhesión plaquetaria depende de la presencia del factor de von Willebrand (vWf) y de un factor específico de la plaqueta, el complejo de Glicoproteína Ib/IX. Posterior a su adhesión inicial, las plaquetas agregan este complejo para completar la formación del coágulo hemostático. La agregación plaquetaria,

requiere de un metabolismo activo de las plaquetas, la estimulación por medio de agonistas, como el ADP, Colágena o la epinefrina; la presencia de iones de calcio y magnesio y proteínas específicas del plasma como el fibrinógeno y el factor de von Willebrand; la presencia del receptor plaquetario el complejo de Glicoproteína IIb/IIIa. Así, la estimulación plaquetaria, resulta en la generación de un segundo mensajero intracelular que transmite un estímulo en su superficie externa para ser el sitio de ensamble de la GPIIb/IIIa. El fibrinógeno (ó el vWf) se une al complejo GPIIb/IIIa formándose puentes de unión entre las plaquetas, produciéndose su agregación. La estimulación plaquetaria también es el resultado de la secreción plaquetaria y de su efecto a favor de la coagulación. Durante su secreción, las sustancias son liberadas para propagar su agregación con lo que se inicia la reparación del daño vascular. La forma de manifestación a favor de la coagulación se manifiesta el la generación de trombina en el sitio de la lesión vascular. (19).

La presentación clínica de este grupo de enfermedades son manifestaciones de hemorragia de tipo capilar, masiva en algunos casos, espontánea, con presencia de equimosis superficiales, epistaxis, sangrado de mucosas (urinaria, digestiva), petequias y hemorragia intensa en lesiones superficiales. El sangrado habitualmente puede controlarse por medio de medidas locales. La hemartrosis y la formación de grandes hematomas tiende a ser rara. Como trastornos de la coagulación no tienen una forma de presentación específica. En otras palabras los síntomas son similares a otros estados crónicos de Trombocitopenia, el tiempo de sangrado esta típicamente aumentado, el conteo plaquetario puede estar normal o estar más bajo del esperado de la prolongación del tiempo de sangrado (Harker y Slichter, 1972). Este tipo de trastornos es muy probable que se inicien en la infancia, tienen una historia familiar, aunque no en todos los casos, sugiriendo ser un trastorno hereditario. Mediante el uso de los datos clínicos y métodos auxiliares de laboratorio, nos pueden orientar hacia un Síndrome más específico. (16).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1948 J. Bernard y J.P.Soulier presentaron la descripción de una serie de pacientes con diátesis hemorrágica asociada a una prolongación del tiempo de sangrado, presencia de "plaquetas gigantes" en un frotis de sangre periférica y trombocitopenia. El defecto fisiológico primario en este Síndrome se manifiesta por la incapacidad de respuesta entre las plaquetas y el factor de von Willebrand, de la cual depende la adhesión plaquetaria a la matriz del subendotelio vascular cuando este se lesiona. (1). Weiss y colaboradores en 1974 fueron los primeros en demostrar una alteración en la adhesión plaquetaria en el Síndrome de Bernard-Soulier (BSS), al subendotelio vascular. George y col. en 1984 definieron que el trastorno primario se encontraba en las plaquetas. Durante 1987 utilizando biología molecular se determinó que la deficiencia específica en este síndrome correspondía a la Glicoproteína Ib, identificándose que contenía 2 subunidades o cadenas: una alfa y una beta (Nurden 1987). (4).

Estudios recientes (1993), han determinado el gene afectado se encuentra plenamente identificado en este Síndrome. (5).

GENÉTICA

El clásico Síndrome de Bernard-Soulier es un padecimiento que se manifiesta como hemorragia, de presentación rara y que se transmite genéticamente en una forma autosómica recesiva.

La base molecular de esta enfermedad fue establecida a mediados de los setentas, cuando se observó una ausencia de la Glicoproteína (GP)I (ahora conocida como la GPIb) en las plaquetas de los pacientes con este síndrome. Algunos estudios más sofisticados utilizando procedimientos de inmunodetección, han logrado identificar más de una deficiencia, incluyendo la Glicoproteína IX, la GPIb y la GPV y probablemente la GPI alfa.

Encontrando que la deficiencia puede variar dependiendo del contenido de cada glicoproteína en la superficie plaquetaria, siendo muy raro encontrar una deficiencia total de glicoproteínas.

Se ha encontrado que pacientes con expresión heterocigota de este síndrome, no presentan las manifestaciones clínicas de la enfermedad. (6).

Algunos estudios han tratado de detectar el gene afectado en este padecimiento, llevando a cabo pruebas del análisis del DNA de plaquetas (5), además encontraron también que la cantidad de glicoproteína puede variar en su contenido.

Otros estudios recientes se han enfocado al conocimiento de otros complejos de membrana como son: GPIIb-IIIa y el receptor celular-T/ complejo CD3 y se ha encontrado que estos complejos requieren de una múltiple expresión de subunidades para que funcionen. (3).

En un estudio realizado en 1993, se pudo detectar por medio del análisis del DNA plaquetario, que el gene que representa a la Glicoproteína Ib alfa, es el lugar donde se detecta una mutación. Expresando un fenotipo del síndrome de (BSS). También se ha encontrado que son varias las mutaciones en uno ó dos locus, que son responsables de la formación del complejo GPIb/IX. (5).

Se requieren estudios posteriores para reconocer la heterogeneidad de este Síndrome, para aumentar el conocimiento que se tiene acerca de la formación y función del complejo de membrana GPIb/IX.

ETIOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Las plaquetas que caracterizan al Síndrome de Bernard-Soulier (BSS), son incapaces de interactuar con el factor de von Willebrand en la matriz subendotelial de los vasos en presencia de la Ristocetina. Bajo condiciones de alto flujo en la microcirculación, se requiere del factor de von Willebrand (vWB) para que las plaquetas inicien su adhesión y agregación cuando se lesiona la matriz del subendotelio vascular. Así, cuando se lesiona un vaso con exposición del subendotelio, las plaquetas circulantes interactúan con el factor de von Willebrand, formando una placa adherente que sirve de base para la formación primaria del coágulo.

El factor de von Willebrand se adhiere a dos sitios distintos o receptores en la superficie de la membrana plaquetaria. En presencia de la Ristocetina más la adición de la GPIb (proteína rica en ácido siálico), es posible provocar una estimulación plaquetaria, adicionando agonistas como la Trombina + ADP , formándose el complejo de membrana Glicoproteína IIb/IIIa. La función fisiológica del factor de von Willebrand hasta la formación del complejo Glicoproteína IIb/IIIa, ha sido poco estudiada, pero se piensa que juega un papel importante en la adhesión plaquetaria. La GPIb por otro lado, es el principal sitio receptor del factor de von Willebrand, mediándose de este modo la adhesión plaquetaria. En las plaquetas del BSS existe una marcada deficiencia de ácido siálico, que del que se encuentra en las plaquetas normales, esto se debe a la deficiencia de la GPIb en la superficie de la membrana plaquetaria, con lo cual se evita la formación de una capa adherente, con las consiguientes manifestaciones de sangrado características de este Síndrome.

La Glicoproteína Ib (GPIb) es uno de los principales receptores de la superficie en la membrana plaquetaria. La GPIb tiene un PM de 170,000 daltons, está compuesta por dos cadenas: subunidad alfa (contiene un aminoácido terminal soluble en agua , la Glicocalcina) de un PM de 143,000 daltons, unida por puentes disulfuro a la subunidad beta de 27,000 daltons. Ambas forman parte de la membrana plaquetaria (dominio en la membrana).

Otra parte de GPIb se encuentra en el citoplasma (dominio intracelular) y se ha visto que forma parte del esqueleto de la plaqueta, a través de una interacción con una proteína transportadora de actina. La GPIb reside normalmente en la membrana plaquetaria en una relación 1:1 en un complejo no covalente con la Glicoproteína IX, (GPIX), de un PM 17,000 daltons. En el BSS existe una deficiencia paralela de ambos factores, la GPIb y la GPIX. Sin embargo, esta deficiencia no es absoluta en todos los casos (se ha encontrado deficiencias de un 40 a 60% en varios pacientes). Una tercera proteína, la Glicoproteína V (GPV), con un PM 82,000 daltons, se ha detectado que también se encuentra deficiente en el BSS. La relación que guarda la GPV con el complejo Ib/IX, ha sido poco aclarada, por otro lado, la deficiencia de los tres factores, aunque se menciona, es rara. Las cuatro, incluyendo las alfa y beta de la GPIb, la GPIX y la GPV, pertenecen a una Familia de Glicoproteínas ricas en Leucina (LRG). (7, 8).

Es muy posible que el defecto se deba a una traslocación genética que involucre a los tres factores, así impidiéndose la glicosilación de las tres proteínas y por consiguiente disminuyendo su síntesis. Un ejemplo de este tipo de Síndromes representa el Síndrome de deficiencia en la adhesión leucocitaria, caracterizada también por una deficiencia en la producción de una subunidad beta, impidiéndose la formación de un complejo de membrana importante para la adhesión del leucocito. Así, es posible que una deficiencia en la producción de GPIb (subunidad alfa ó subunidad beta), de GPIX y de la GPV, puedan ser las responsables de este síndrome. Esta deficiencia presenta un efecto aditivo en esta enfermedad. (2).

Investigaciones recientes han encontrado que la GPIb contiene un gran número de sitios de afinidad por la Trombina, (en la Glicocalicina o subunidad alfa) en el BSS existe una ausencia de éstos sitios, por consiguiente, la estimulación de la agregación plaquetaria provocada por la trombina se encuentra reducida. Por otro lado, la GPV es un sustrato de la Trombina, por lo que los productos de degradación de la Trombina están ausentes en este síndrome.

La estructura primaria del Gene para la GPIb alfa, ya se ha determinado. Los Genes de la GPIb beta y la GPIX, ya han sido clonados y se ha conseguido su secuencia. De la GPV, solamente se ha determinado parcialmente la secuencia de sus aminoácidos, lo que permitirá su clonación. (5).

En el BSS muy a menudo, se encuentran niveles demostrables de residuos de subunidades proteicas en cantidades relativas, lo cual varía de un paciente a otro. Aunque generalmente cada proteína puede estar significativamente reducida o ausente en las plaquetas del BSS, su fenotipo algunas veces puede ser normal en su complemento del complejo de membrana GPIb/IX. Recientemente, han sido ya identificadas las mutaciones en el gene de la GPIb alfa, produciéndose una proteína defectuosa (sustitución de Alanina 156 por una Valina-dominio en la membrana), caracterizando al BSS Tipo Bolzano, donde falta la unión al factor de von Willebrand, siendo ésta una forma autosómica dominante del BSS.(5, 8).

El estudio de expresión fenotípica en una familia afectada, muestra una sustitución en un Nucleótido del DNA, (residuo 57) de la fenilalanina por una leucina en la GPIb alfa. En las plaquetas de sujetos sanos, esta sustitución está ausente. La ausencia de otra anomalía en el estudio de la secuencia del DNA de la GPIb alfa, sugiere que esta sustitución puede ser el punto de mutación patológica responsable de las anomalías fenotípicas observadas en el BSS. (5).

Algunos estudios han demostrado, la presencia de Glicoproteínas en los pacientes estudiados con este síndrome, sin deficiencia de las mismas, probablemente debido a que son plaquetas jóvenes que aún, no pierden su contenido de GPIb, en su circulación por los vasos sanguíneos, pero su vida esta reducida. Esto deberá ser confirmado por otros estudios. (3, 9).

Es muy probable que el fenotipo del BSS a fin de cuentas, sea el resultado de diversas mutaciones, en no más de dos locos, necesarios para la formación del complejo de membrana GPIb/IX en la superficie de la membrana plaquetaria.

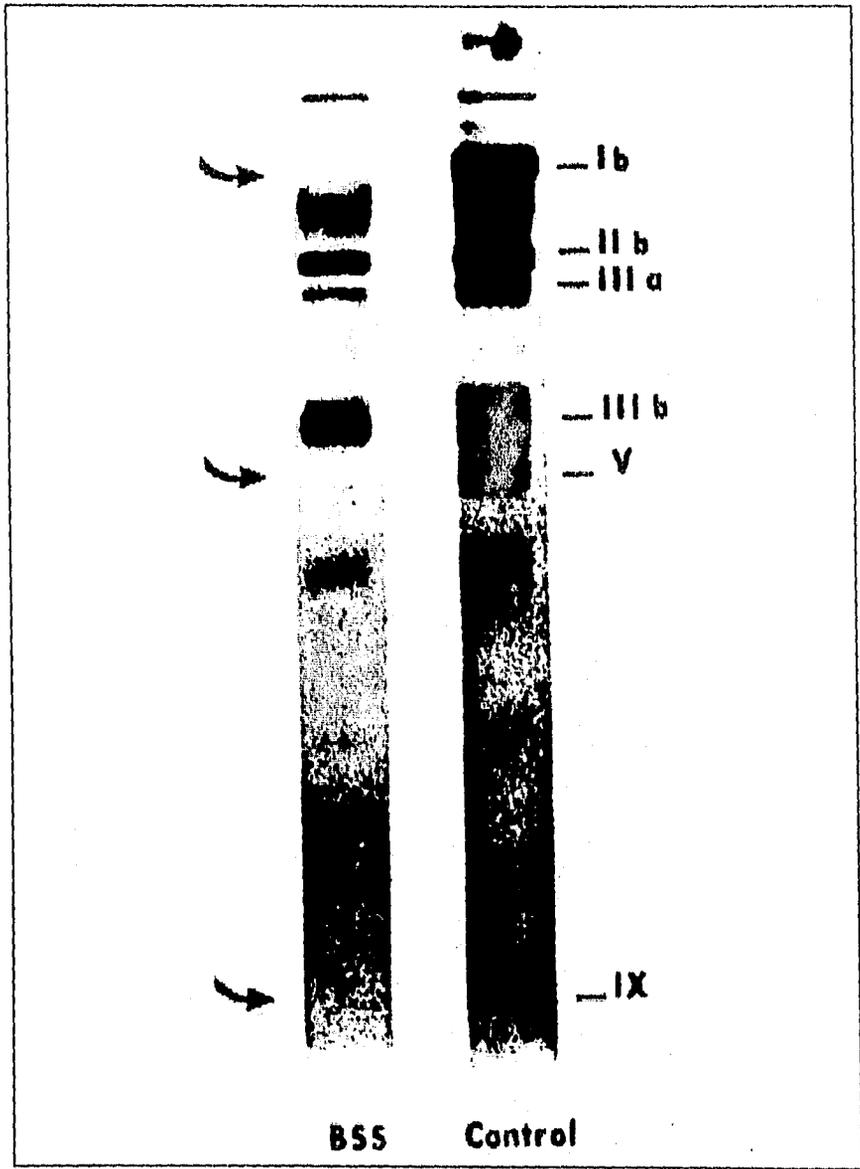


Fig. 1 Análisis de glicoproteínas.

La detección de las glicoproteínas se realizó mediante fluorografía, se pueden observar deficiencias severas de glicoproteínas: GPIb, GPV y GPIX, en el paciente afectado por BSS.

La trombogenicidad del subendotelio vascular es estimulada por la interacción de varios factores de coagulación con las plaquetas. Se ha determinado que dos macromoléculas vasculares: la colágena y las microfibrillas, las cuales son las responsables de iniciar la adhesión y la agregación subsecuente plaquetaria. Se ha observado que el componente plaquetario que reacciona con las microfibrillas es la GPIb. El primer proceso en ocurrir es la unión del factor de von Willebrand con las microfibrillas, la cual inicia dicho proceso que acaba con la adhesión y agregación plaquetaria. Por lo que se ha podido observar que los pacientes con el BSS, la adhesión plaquetaria a las microfibrillas está inportantemente disminuida o ausente, lo cual se podría explicar por lo escasa o nula expresión de la GPIb en la membrana plaquetaria. La unión a la colágena de las plaquetas del BSS no se encuentra alterada. (7).

MODO DE TRANSMISIÓN

El BSS se clasifica como una enfermedad de transmisión autosómica recesiva. En los pacientes heterocigotos también pueden detectar plaquetas gigantes, en ellos se han encontrado cantidades intermedias de Glucoproteínas de las que se encuentran entre los afectados y sujetos sanos. La consanguinidad es frecuente. (1, 2).

CUADRO CLÍNICO

Este raro síndrome se presenta en la infancia o a una edad más temprana como una hemorragia característica de un defecto plaquetario. Con manifestaciones como: equimosis, epistaxis y gingivorragia. Algunas manifestaciones tienen su presentación a una edad mayor, en mujeres los trastornos menstruales pueden ser frecuentes. Otras manifestaciones pueden ser los sangrados de mucosas (gastrointestinal y urinaria). Se pueden presentar también casos de hemorragia intensa postraumática. La expansión de hematomas y la hemartrosis son condiciones raras de este padecimiento. La severidad de la hemorragia en éstos pacientes es

variable, en algunos casos se requiere de transfusiones debido a que puede peligrar la vida.

Se ha descrito el uso de anticonceptivos orales para el control del sangrado menstrual. (10, 11).

De 52 casos reportados antes de 1982, se presentaron 10 muertes atribuibles a esta enfermedad.

En algunos casos la severidad de los cuadros mejora conforme avanza la edad, desconociéndose la causa de este hecho. (2).

En conclusión la severidad de la hemorragia, en algunos casos puede no estar de acuerdo a los datos obtenidos por el laboratorio, como son el conteo plaquetario y la prolongación del tiempo de sangrado.

La esplenomegalia raramente se presenta. (1).

PATOLOGÍA

Mediante el uso del microscopio electrónico y estudios de citoquímica, se ha encontrado que las plaquetas en el BSS se encuentran aumentadas de tamaño (" Plaquetas Gigantes ") y tienen una morfología esférica. En diferentes conteos se ha detectado la presencia de plaquetas de un tamaño normal y de forma discoide. Dentro de su citoplasma se han encontrado áreas ricas del complejo de membrana y la presencia de vacúolas en un 20% de los casos (dato anteriormente reportado). Otras estructuras como los gránulos y las mitocondrias se encuentran en proporción normal.

Mediante la aspiración de la médula ósea, se han estudiado los megacariocitos, encontrándose un número normal de los mismos, pero con alteraciones que corresponden a: la presencia de numerosos complejos de membrana, que le producen una demarcación irregular, vacúolas de tamaño pequeño (ocasionalmente grandes) distribuidas en el citoplasma. Es posible que esta alteración represente dilataciones en el sistema de demarcación de la membrana celular. (4).

Alrededor del 80% de los pacientes afectados con este raro síndrome presentan plaquetas de un tamaño mayor de 2.5 micras de diámetro. En algunos casos se han descrito de un tamaño de 15 a 30 micras. Estos autores también observaron raclmos de gránulos en el citoplasma dando una apariencia de pseudonúcleos, y la presencia de vacúolas intracitoplasmáticas. (1, 2, 4, 7).

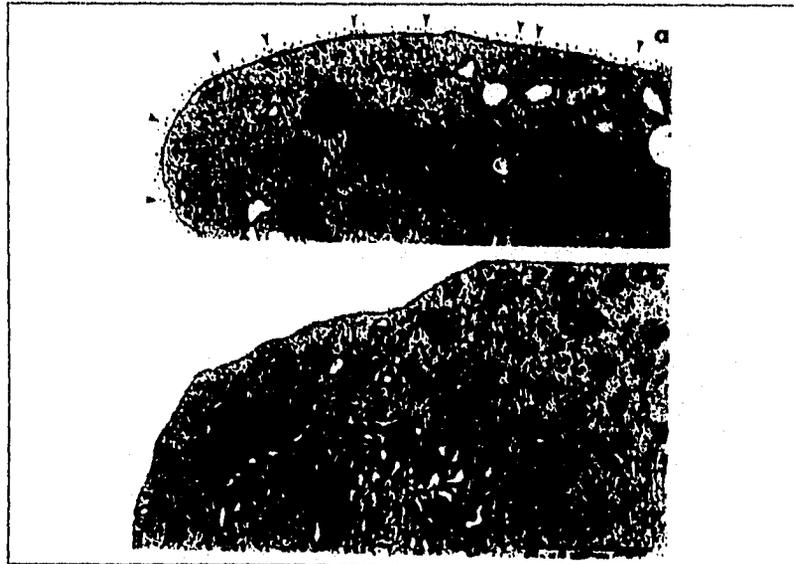


Fig. 2 Morfología plaquetaria (inición inmunológica con oro.

a) Plaqueta de un paciente normal, b) Plaqueta del BSS. Mediante el uso de microscopía electrónica se pudo observar la ausencia de anticuerpos en la superficie plaquetaria, así como la presencia de áreas ricas de complejo de membrana.

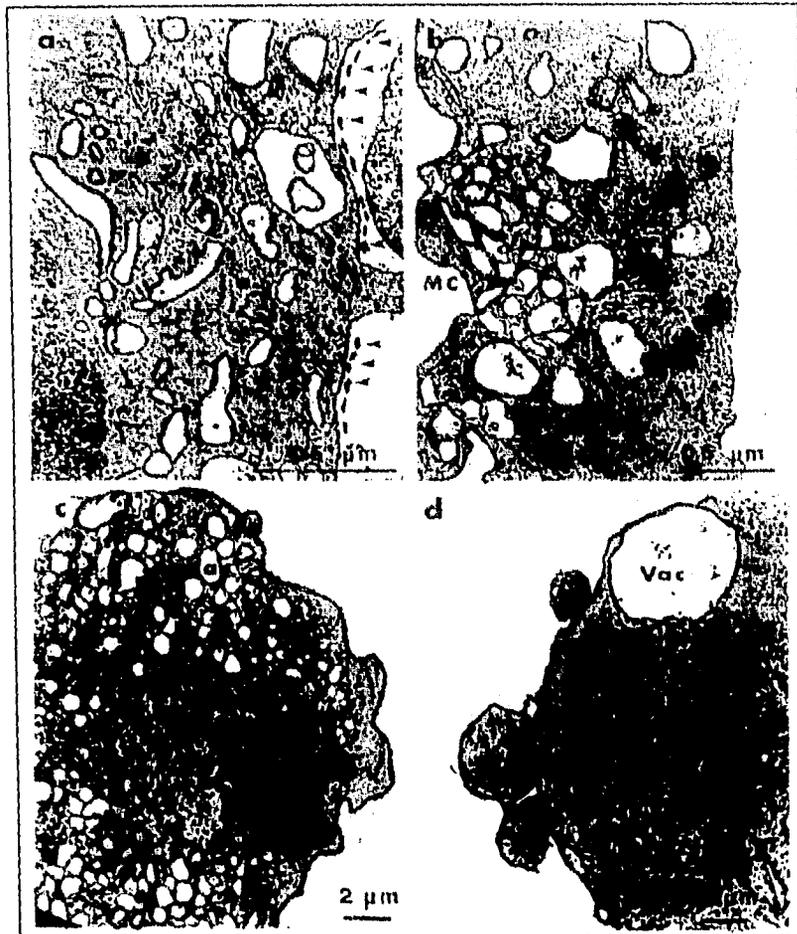


Fig. 3 Morfología de megacariocitos y tinción inmunológica con oro.

Los megacariocitos se mezclaron con glutaraldehído y se incubaron con anticuerpos monoclonales, los cuales se localizaron mediante IgG de ratón, que absorben partículas de oro. La observación se realiza con microscopía electrónica. a) Control donde se observa la presencia de anticuerpos monoclonales; b), c) y d) plaquetas afectadas. En b) puede observarse la ausencia de anticuerpos monoclonales, áreas ricas en complejo. En b) y d) áreas ricas en complejos de membrana (MC), c) un megacariocito que contiene pequeñas vacuólas y en d) presencia de una gran vacuóla, la cual se observa muy frecuente en las "Plaquetas Gigantes".

EXÁMENES AUXILIARES DE DIAGNOSTICO

Con el análisis de la biometría hemática encontramos que el conteo plaquetario puede ser muy variable, desde una cuenta normal, hasta una trombocitopenia marcada, estas variaciones las podemos encontrar en un mismo paciente.

Mediante la observación de un frotis de sangre periférica es posible la observación de las llamadas plaquetas gigantes.

En este síndrome, la respuesta a la secreción y aglutinación plaquetaria en presencia de ADP, Adrenalina y colágeno es normal, pero existe una falla en la aglutinación en respuesta al factor bovino VIII (Bithell, Pareck y Strong, 1972) y al factor humano VIII o factor de von Willebrand (VIII/vfW) y a la Ristocetina (Caen y Levy-Toledano, 1973; Howard, Hutton y Hardisty, 1974). (14).

En comparación con la Enfermedad de von Willebrand, la alteración no se corrige con la administración de plasma o con la aplicación del factor VIII purificado. Las plaquetas pueden contener gran cantidad de antígenos relacionados con el factor VIII (Howard, Montgomery y Hardisty, 1974), pero fallan a la aglutinación con el factor VIII en presencia de la Ristocetina (Zucker et al, 1977; Moake et al, 1980). (14).

La respuesta de las plaquetas en este síndrome, en presencia de agonistas que inducen su agregación y aglutinación es menor que en la plaqueta normal, lo que las convierte en plaquetas trombosténicas, presentando con mucha frecuencia un defecto a la respuesta de adhesión al subendotelio vascular. Weiss et al en 1974, demostró que el defecto de las plaquetas en este síndrome, se encontraba en su incapacidad de adhesión al subendotelio de la aorta, sugiriendo que esta falla puede ser debida a la falta de receptores de membrana al

factor VIII de von Willebrand. Meanwille, Grøttum y Solum en 1979, encontraron que las plaquetas en este síndrome contenían una menor cantidad de ácido silícico, con disminución de su movilidad, también observaron algunas anomalías de la membrana. Nurden y Caen en 1975, demostraron una deficiencia específica del complejo de Glicoproteína Ib (GPIb) en la membrana de plaquetas de sujetos afectados. Esta anomalía desde entonces se ha visto que involucra la proteólisis de la glicocalicina y la GPIb.

Solum, Hagen y Stelbakk (1980) demostraron que la presencia del complejo GPIb, es esencial para que las plaquetas se adhieran al subendotelio vascular y se aglutinen en presencia de la Ristocetina; aquí probablemente se encuentren los sitios de los receptores en la membrana plaquetaria.

Las plaquetas del BSS también muestran un defecto en su aglutinación en respuesta a la Trombina (Jamieson y Okumura, 1978). Este defecto puede ser debido a la deficiencia de Glicocalicina, la cual tiene sitios de receptor a la Trombina (Okumura, Hasltz y Jamieson, 1978), (1). Los receptores para la quinina y los anticuerpos dependientes de la quinina, se localizan en el Complejo GPIb, de las plaquetas normales, éstos receptores se encuentran ausentes en el BSS (Kunicki, 1978). (14). La deficiencia de la GPIb, provoca que las plaquetas de este síndrome tengan una vida media más corta (debido a la fragilidad de su pared) y a largo plazo es responsable de la trombocitopenia, interfiriendo aún más la actividad plaquetaria a favor de la coagulación. Presentándose en primer término un defecto en el consumo de Protrombina y posteriormente mostrando una deficiencia a la respuesta en la adhesión al factor IX del plasma (Walsh, 1975).

Shulman y Karpatkin en 1980, sugirieron que las anomalías de la GPI, observadas en este síndrome se deben a una proteólisis de la membrana como en la Tromboastenia.

El defecto específico es el BSS, ha sido estudiado por medio de dos tipos de Anticuerpos contra la GPI: Alógenos y monoclonales (McMichel et al, 1981), los cuales se indujeron por múltiples transfusiones en un paciente (Toblem, et al, 1979). Los primeros

inhiben la aglutinación plaquetaria normal, cuando se agrega Ristocetina y/o factor VIII bovino. También se ha detectado que la aglutinación a las microfibrillas está Inhibida in vitro. Los anticuerpos monoclonales Inhiben la aglutinación del factor VIII a la membrana plaquetaria en presencia de Ristocetina, pero solamente en un 50%, por lo que se piensa que el complejo de Glicoproteína, no es el único receptor al factor VIII, aunque es muy importante su presencia para que la Ristocetina induzca la adhesión y aglutinación plaquetaria al subendotelio vascular. (1, 2, 7, 8, 12).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existen varios síndromes de origen congénito en los cuales se ha detectado la presencia de plaquetas gigantes asociadas con trombocitopenia. Por lo que al realizar el diagnóstico de BSS, se deberán tomar en cuenta. Dentro de estos trastornos se mencionan: 1) La Enfermedad de May-Hagglin, en la cual tenemos dicha asociación incluyendo los cuerpos de Döhle en los leucocitos. Las plaquetas de esta enfermedad funcionan normalmente y no se detecta ninguna anomalía a nivel de las glicoproteínas de su membrana; 2) El Síndrome de Epstein, el cual se caracteriza por Nefritis, Hipoacusia de origen neurosensorial, plaquetas gigantes y trombocitopenia, esta enfermedad es de transmisión autosómica dominante. Las plaquetas que caracterizan a este síndrome, muestran en forma inconstante, un defecto en su agregación y secreción, inducida por ADP, Colágena y epinefrina; 3) En el Síndrome Plaquetario de Montreal, encontramos también la asociación de plaquetas gigantes y trombocitopenia con una prolongación del tiempo de sangrado, la agregación plaquetaria in vitro a un pH de 7.4 es normal, la agregación plaquetaria estimulada por el ADP, Colágeno y Ristocetina es normal; 4) En el Síndrome de la Plaqueta Gris, el defecto se debe a una deficiencia de un componente granular de la plaqueta (componente alfa), también encontramos la misma asociación de plaquetas gigantes y trombocitopenia. Las plaquetas de esta enfermedad, adquieren una tonalidad grisácea cuando se tiñen con el colorante de Wright (debido a la ausencia de los gránulos alfa). Aquí la agregación inducida por la Ristocetina es normal. Finalmente, hay reportes de casos aislados de trombocitopenia

congénita, asociada a plaquetas gigantes, pero que no se han podido clasificar dentro de las enfermedades antes descritas.

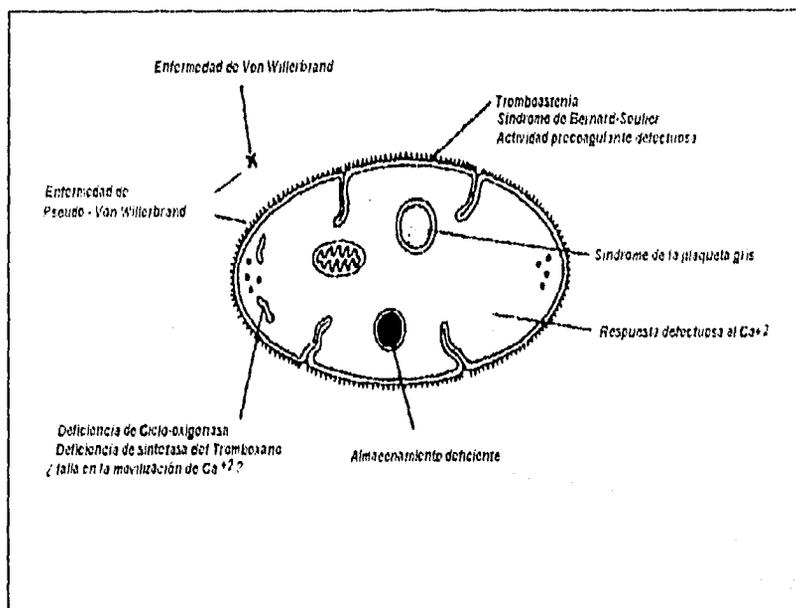


Fig. 4 Trastornos de la función plaquetaria. Representadas en un diagrama de acuerdo al sitio de lesión.

Hay reportes de BSS en forma adquirida. La fisiopatología consiste en la presencia de anticuerpos en contra de las glicoproteínas presentes en la membrana plaquetaria, (15) provocando un proceso trombocitopénico crónico, pero sin la presencia de plaquetas gigantes. En algunos casos, se han relacionado con procesos linfoproliferativos. (1, 2).

Tabla 1 Patrones de agregación.
 Algunos trastornos hereditarios de las plaquetas de Hardisty & Weatherall (1982), Blackwell Scientific Publications.

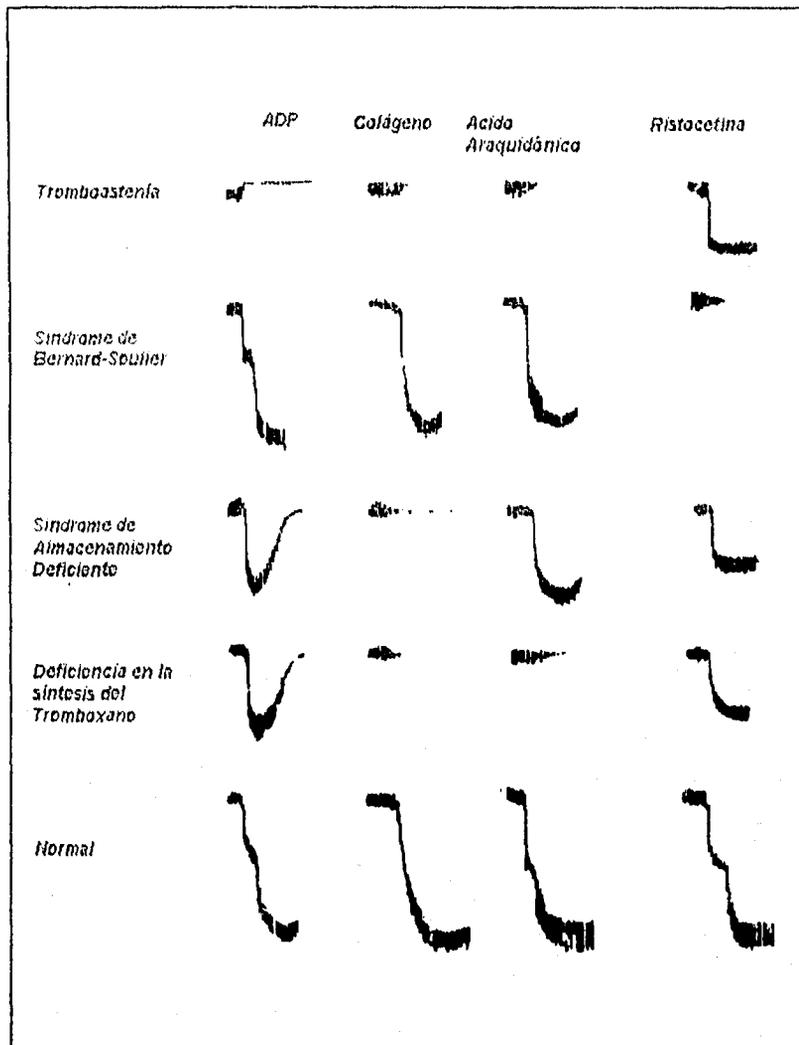


Tabla 2 Datos de laboratorio en la Tromboastenia y el Síndrome de Bernard- Souller.
R.M. Hardisty.

| | Tromboastenia | BSS |
|--|----------------------|------------|
| Conteo Plaquetario | N | ↓ |
| Adhesión al subendotelio | ✓ | ↓ |
| Adhesión in vitro | ↓ | ✓ |
| ADP: Cambio de forma | ✓ | ↓ |
| Agregación | NII | ✓ |
| Secreción | NII | ✓ |
| Trombina: agregación | NII | ↓ |
| secreción | ✓ | ✓ |
| Aglutinación con Ristocetina | ✓ | ↓↓ |
| Fibrogeno Plaquetario | ↓ | ↑ |
| Receptor VIII:Ag | ↓ | ↑ |
| Deficiencia Glicoproteínica de la membrana | IIb/IIIa | ↓ |

Tabla 3 Trastornos hereditarios de la función plaquetaria.
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

| | Cuento plaquetario | Tamaño plaquetario | Agregación Plaquetaria | | | | Secreción de 5 HT/ADP en respuesta a la Trombina | Herencia | Anormalidades Asociadas |
|--|--------------------|--------------------|------------------------|----------|-------------|-------------|--|---------------|---|
| | | | ADP | Colágeno | Arquidónico | Histocetina | | | |
| Tromboastenia | N | N | O | O | O | (1) | N | Autos.-Recac. | |
| Síndrome de Bernard-Soulier | + o N | ↑ | N | N | N | O | N ↓ ↑ | Autos.-Recac. | |
| Síndrome de Hermansky-Pudlak | N | N | (1) | ↓ | N | (1) | ↓ | Autos.-Recac. | Albinismo Macrófagos Pigmentados |
| Enf. Storage-Pool | N | N ↓ ↑ | (1) | ↓ | N ↓ ↑ | (1) | ↓ | Autos.-Recac. | |
| Síndrome de Wiskott-Aldrich | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | | | ↓ | Lig.X. Recac. | Infecciones Recurrentes Escama |
| Síndrome de Chediak-Higashi | N ↓ ↑ | N | (1) | ↓ | | | ↓ | Autos.-Recac. | Albinismo Parcial Infecciones Recurrentes Anormalidades Hemocíticas de granulocitos |
| Síndrome de Plaqueta Gris | ↑ | ↑ | ↑ | ↓ | N | N | ↓ | Autos.-Domin. | Mielofibrosis |
| Defecto en la Síntesis y respuesta de Tromboxano | N | N | (1) | ↓ | ↓ | | N ↓ ↑ | Varios | |

N = Normal.
O = Sin respuesta.
(1) = Solamente en la primera fase de agregación

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con el Síndrome de Bernard-Soulier requiere de la transfusión de plaquetas. Para corregir temporalmente el problema de sangrado.

Durante la etapa reproductiva en la mujer, han sido descritos trastornos menstruales, los cuales han podido ser controlados por medio de la administración de anticonceptivos orales.

En un inicio se sugirió como tratamiento la esplenectomía, pero se ha visto que únicamente produce una mejoría en el conteo plaquetario, pero su función en la coagulación sigue alterada. El uso de Corticoesteroides no ha mostrado beneficio alguno. En muchos casos se ha usado la plasmaféresis (extracción selectiva de plaquetas), cuando sea necesario practicar alguna intervención quirúrgica con la finalidad de evitar problemas de sangrado transoperatorio. (1, 10).

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Nombre: M. L. C. Z.

Edad: 24 años.

Estado civil: Casada.

Ocupación: Secretaria.

COMPañIA: BANCOMER. ; No. REGISTRO: 39161-0.

Centro Hospitalario Nuevo Sanatorio Durango.

A.H.F. Padres vivos aparentemente sanos.

Abuela materna finada, padeció Diabetes Mellitus.

Abuelo materno finado, padeció Cáncer vesical.

Tío materno finado de Cáncer Pulmonar (Adenocarcinoma).

Resto de antecedentes negativos.

- A.P.N.P. Originaria y residente en México, D.F. Secretaria, Convive con animales (perro), Alérgicos y transfusionales negativos. Grupo O, Rh positivo.
- A.P.P. Cuadros frecuentes de Faringoamigdalitis en su infancia. Amigdalectomía a los 4 años de edad. Cuadros frecuentes de epistaxis, descritos desde los 3 años de edad, presencia de equimosis a la dígito presión, aparición de petequias con la exposición a solventes (pintura), sangrados profusos en heridas leves. A los 10 años de edad se le realizó el diagnóstico de: Púrpura Trombocitopénica Ideopática. Se le administraron Corticosteroides (Meticorten 10 mg. v.o. diarios), sin mejoría del cuadro. Esplenectomía a los 15 años de edad. Sin corrección del padecimiento. Hipoacusia bilateral a los 18 años de edad (probablemente por la administración de Antibióticos ototóxicos). Transfundida en múltiples ocasiones por sangrados frecuentes. El diagnóstico de Síndrome de Bernard-Soulier se hizo con base en exámenes realizados a los 22 años de edad.
- A.G.O. Menarca a los 14 años de edad, Matrimonio a los 22 años de edad. I.V.S.A. A los 20 años. Tipo Menstrual: 30-60 x 8-15, hipermenorrea, dismenorrea incapacitante. G:II, A:I (del 1er. trimestre), LUI sin complicaciones (a los 20 años de edad). Anticoncepción: Anticonceptivos orales para regular ciclos y reducir sangrado, tomados durante 6 años. F.U.R: 7 de julio 1993.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Cuentas plaquetarias bajas detectadas desde los 3 años de edad, pero sin recibir tratamiento. Ver hoja.

Oscilaciones plaquetarias entre 5,000 a 64,000.

Tiempo de sangrado prolongado en algunas ocasiones.

Detección de plaquetas gigantes en frotis de sangre periférica en 1985.

Pruebas de estimulación de la adhesión y agregación plaquetaria con: ADP, Colágena, Epinefrina y Ristocetina, siendo negativa la reacción con Ristocetina, en julio de 1992, a los 22 años de edad, lo que sirvió de base para realizar el diagnóstico del Síndrome de Bernard-Soulier.

Hematólogo: Dr. Alfredo Becerra García

Q.B.P. Octavio Novoa Farias

Tabla 4 Hoja de concentración de resultados de laboratorio.

| NOMBRE DEL PACIENTE: | | | | | | | | |
|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| M. DE L C.Z. | | | | | | | | |
| ESTUDIO | FECHA |
| | 240685 | 311288 | 291089 | 281290 | 030491 | 280891 | 080792 | 030693 |
| HB | 11.2 | 14.5 | 13.7 | 12.8 | 13.4 | 13.0 | 11.0 | 14.1 |
| HCTO. | 38.8 | 44.0 | 43.0 | 40.0 | 39.9 | 40.0 | 36.0 | 43.0 |
| LEUCOCITOS | 6.400 | 8.800 | 9.300 | 8.700 | 7.800 | 9.400 | 7.800 | 5.600 |
| NEUTROFILOS | 43% | 46% | 50% | 49% | 48% | 42% | 37% | 38% |
| BANDAS | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| PLAQUETAS | 36.000 | 36.000 | 60.000 | 60.000 | 48.000 | 15.000 | 50.000 | 23.000 |
| | | | | | | | | |
| ESTUDIO | FECHA |
| | 130593 | 110693 | 210793 | 270194 | 290194 | 120294 | 070394 | 240394 |
| HB | 13.8 | 12.4 | 12.4 | 12.5 | 11.6 | 11.7 | 12.3 | 11.4 |
| HCTO. | 44.0 | 40.0 | 37.0 | 39.0 | 37.0 | 35.0 | 41.0 | 35.0 |
| LEUCOCITOS | 4.600 | 10.000 | 10.500 | 9.600 | 9.600 | 8.100 | 8.000 | 6.000 |
| NEUTROFILOS | 56% | 50% | 60% | 51% | 63% | 55% | 59% | 60% |
| BANDAS | 0 | 0 | 6 | 5 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| PLAQUETAS | 53.000 | 16.000 | 22.000 | 6.000 | 5.000 | 12.000 | 13.000 | 96.000 |

Tabla 5 Prueba de estimulación y agregación plaquetaria.

LABORATORIO DE ANALISIS CLINICOS DEL SANATORIO DURANGO

DURANGO No. 200 TELEFONO 7 11 03 56 C.P. 06780 MEXICO, D.F.

| | |
|---|----------------------------|
| Paciente: MA. DE LOURDES CASTILLO ZUBILLAGA | No. Exp. 062256-07 |
| Refenido por: BANCOMER, S.A. | No. Emp. 39161-0 |
| Referido por el Dr.: ALFREDO BECERRA GARCIA | Area: HOSPITAL Cuarto: 405 |

RISTOCETINA AGREGACION P Muestra (s) del 30-JUL-92 08:22 Hrs.

AGREGACION PLAQUETARIA CON DIFERENTES SUSTANCIAS BIOLÓGICAS

| AGENTE | CONCENTRACION | RESULTADO | VALORES DE REFERENCIA |
|-------------|---------------|-----------|-----------------------|
| ADP | 20 uM | 100% | Mayor del 78 % |
| EPINEFRINA | 0.1 g/ml | 100% | Mayor del 85 % |
| COLAGENA | 5 ug/ml | 100% | Mayor de 83 % |
| RUSTOCETINA | 1 mg/dl | 2% | Mayor del 82 % |

ATENCIÓN

Tabla 6a Muestra de análisis clínicos.



laboratorio de análisis clínicos del sanatorio durango
DURANGO No. 200 TELEFONO 7 11 03 56 C.P. 06780 MEXICO, D.F.

| | |
|---|-----------------------------|
| Paciente: SRA. MARIA DE LOURDES CASTILLO DE CARMONA | No. Exp. 044761-17 |
| Referido por Sr. BANCOMER, S.A. | No. Emp. 39161-0 |
| Referido por Dr. JESUS ZUBILLAGA COLIN | Centro de Toma: DURANGO 353 |

B.H. SED RETIS Y PLAQUETAS Muestra(s) del 29-ENE-94 09:12 Hrs.

| | |
|---|-----------------------|
| Hemoglobina en g%:.... 11.6 | Leucocitos:.... 9,600 |
| Hematocrito %:..... 37 | |
| Eritrocitos por mm ³ :.. 4,190,000 | |
| C.H.H.G en %:..... 31 | Monocitos:.... 5% |
| V.G.M en micras:..... 90 | Linfocitos:.... 30% |
| Reticulocitos:..... | Eosinófilos:.. 2% |
| Sed.Glob.en una hora: 49 | Basófilos:.... 0% |
| Sed.Correctada:..... | Neutrófilos:.. 63% |

Anormalidades:..... No se observan

| |
|-------------------|
| Mielocitos:.... 0 |
| Metamielocitos: 0 |
| En banda:..... 0 |
| Segmentados:.. 63 |

Plaquetas: Por mm³:.... 3,000

Apreciación en el frotisi: Plaquetas gigantes. Disminuidas ++++

Anormalidades: Granulaciones tóxicas en los Neutrófilos ++

ATENCIÓN

Tabla 6b Muestra de análisis clínicos.

SD laboratorio de análisis clínicos del sanatorio durango
DURANGO No. 290 TELEFONO 211-03 34 C.P. 28500 MEXICO, D.F.

Paciente: SRA. MARIA DE LOURDES CASTILLO DE CARMONA No. Exp. 044761-27
 Referido por: Dr. FANCOBER, S.A. No. Emp. 39181-0

Referido por Dr. JUVILLANA COLIN JESUS Area: ANEX 1ER, Cuarto: 104

BIOMETRIA HEMATICA COMP. Muestras del 24-MAR-74 05:41 Hrs.
 Hemoglobina en g/dl: 11.4 Leucocitos por mm³: 6,000
 Hematocrito %: 35
 Eritrocitos por mm³: 3,940,000 Monocitos: 3 %
 V.B.H. en micras³: 89 Linfocitos: 16 %
 C.M.H.G. en %: 33 Eosinofilos: 1 %
 Reticulocitos en %: Basofilos: 0 %
 Sed. Glob. una hora: Neutrofilos: 80 %
 Sed. Glob. corregida: Mielocitos: 0
 Metamielocitos: 0
 Anormalidades: No se observan En banda: 2
 Segmentados: 78
 Anormalidades: No se observan

Plaquetas:
 Por mm³: 96,000
 Apreciación en frotis: Disminuidas+
 Se observaron abundantes plaquetas gigantes

ATENTAMENTE

PADECIMIENTO ACTUAL

Inicia al diagnosticarse Embarazo de 5 semanas de gestación en paciente con el Síndrome de Bernard-Soulier. Los primeros exámenes prenatales mostraron: Biometría hemática: Hemoglobina 12.4g, Hto. 37, Eritrocitos 4.2 millones, plaquetas 5000, EGO sin alteraciones, V.D.R.L. negativo. Química sanguínea sin alteraciones; a las 14 semanas de embarazo es admitida al Hospital por presentar sangrado transvaginal con dolor tipo cólico, diagnosticándose Embarazo de 14 semanas más Amenaza de Aborto. Se le realiza estudio Ultrasonografía obstétrica, detectando Desprendimiento placentario del 40%, Cuenta plaquetaria de 18000, Manejada en forma conservadora, se le administró Ailestrenol, Flavinoides, con una estancia intrahospitalaria de 17 días, egresándose sin la sintomatología de ingreso. En buen estado llevando control prenatal cada 2 semanas en la consulta externa. Continúa con el mismo manejo tratando de conservar un tipo de alimentación balanceada y desarrollando actividades propias del hogar sin ningún contratiempo.

Estudio de control plaquetario a las 20 semanas de embarazo con 22000. A las 25 semanas mostró una disminución plaquetaria con una cifra de 5000, sin manifestaciones de sangrado. Nuevamente es ingresada a las 31 semanas de gestación, con diagnóstico de Amenaza de Parto Prematuro, recibiendo manejo con uteroinhibidores e inductores de la maduración pulmonar, egresándose a los 10 días, por mejoría y ausencia de la sintomatología que originó su ingreso. A la semana 36 de embarazo es ingresada nuevamente, para realizarle estudios de control plaquetario con un conteo de 18,000. A las 37 semanas presenta prodromos de trabajo de parto. Se decide previa consulta con Hematólogo la administración de plaquetas (plasmaféresis). Una vez que se tiene conteo plaquetario de 96,000, se decide la Interrupción del embarazo por vía abdominal, obteniéndose un producto femenino de 2.775 Kg (APGAR al minuto y a los 5 min. de 8-9, edad gestacional por Capurro de 37 semanas). El procedimiento quirúrgico cursó sin ninguna complicación de sangrado. Al otro día de la cirugía se le inició la vía oral, se le indicó baño y deambulación precoz. A la exploración física se le encontró con sus signos vitales estables, la herida quirúrgica estaba cubierta por un apósito poco manchado de sangre no fresca, el abdomen era blando, depresible y se palpaba el fondo uterino a nivel de la cicatriz umbilical. Presentó diuresis espontánea a las tres horas de que se le retiró la sonda de Foley. Al segundo día postoperatorio se le inició transfusiones plaquetarias (plasmaféresis) cada tres días hasta completar 15 días en el puerperio. Su evolución fue satisfactoria con buena cicatrización y una involución uterina adecuada con la presencia de loquios serohemáticos a su baja hospitalaria, sin ninguna complicación de sangrado. Se le realizó Saipngoclasia bilateral por solicitud de la pareja.

IMPRESIÓN DIAGNOSTICA

Puerperio quirúrgico Postcesárea en paciente con Síndrome de Bernard-Soulier.

CONCLUSIÓN

Aunque, en comparación con los adquiridos, los trastornos hereditarios de la coagulación son poco frecuentes en la práctica obstétrica, tienen implicaciones clínicas importantes. Se producen estados heredados hemorrágicos en aproximadamente 1 a 2 por 10, 000 personas. Es importante identificar a las pacientes afectadas, diagnosticar sus defectos de coagulación y evitar morbilidad y mortalidad maternas y perinatales no previstas.

Los trastornos congénitos de la hemostasia, característicamente involucran un defecto de una proteína importante en el proceso de la coagulación, resultado de una transmisión genética defectuosa. Este defecto puede ser de tipo autosómico recesivo o dominante, o bien recesivo ligado al cromosoma X, característicamente manifestado en hemicígotos masculinos y homocígotos femeninos. La proteína defectuosa puede encontrarse en cantidades variables hasta una concentración normal (medida por medio inmunoanálisis), pero en muchos casos presenta un defecto funcional. A la fecha se han descrito más de 30 padecimientos de tipo congénito de la hemostasia, siendo rara su presentación. Su incidencia fuera del embarazo es de aproximadamente 1 en 10, 000 casos. (20).

El aspecto más importante de la valoración de un defecto hemostático congénito en una paciente, es la historia detallada, investigando datos de hemorragia. La paciente puede saber de su anomalía hemorrágica o ignorarlo. Las preguntas específicas acerca de lugares o circunstancias donde ocurrieron hemorragias anteriormente, antecedentes familiares de tendencia hemorrágica, historia menstrual, y hemorragia o curación retrasada después de intervenciones dentales o quirúrgicas, son todos datos importantes de la historia clínica. También tienen importancia la cronología de hemorragias postquirúrgicas, inmediatas o tardías, y las necesidades de transfusión.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

La índole de hemorragia en pacientes con trastornos de la coagulación sugiere cuál es el tipo de defecto. Las pacientes con anomalías de las plaquetas, suelen presentar petequias y púrpuras superficiales, dependientes de roturas de pequeños vasos sanguíneos.

El peligro de hemorragia es máximo al segundo o tercer día de un traumatismo o de cirugía. (18).

La experiencia en el manejo obstétrico de las pacientes con el Síndrome de Bernard-Soulier es muy escasa. Las principales complicaciones que se mencionan en la literatura, son los sangrados en el período de trabajo de parto y en el postparto (mencionando algunos autores que la vigilancia debe ser hasta 3 semanas postparto) (10), por lo que es importante prevenir a las pacientes de estas complicaciones. En algunos casos posteriores a las transfusiones plaquetarias, se han detectado la presencia de anticuerpos antiplaquetarios, por lo que en estos casos las transfusiones, ya no son de utilidad. Otras modalidades de terapia que se mencionan en la literatura es la administración de Desmopresina, obteniendo únicamente el acortamiento del tiempo de sangrado, sin ningún efecto clínico demostrable. Se ha mencionado también el uso de una terapia antifibrinolítica con ac. tranexámico.

Para el control del sangrado postparto se recomienda el uso de medicamentos oxtócicos como la oxitocina por goteo intravenoso, así como la administración de agentes derivados del cornezuelo de zenteno como la Ergonovina y la metilergonovina. Se ha mencionado también el uso de Prostaglandinas, todas acompañadas de masaje uterino. Se deberán tomar estudios de control por Ultrasonografía para detectar la retención de restos placentarios. Así como la revisión manual de la cavidad uterina para detectar la posibilidad de laceraciones ó restos placentarios.

Esta descrito que solamente una paciente requirió de Histerectomía para el control del sangrado postparto. (10).

El número de pacientes embarazadas con el BSS es pequeño, por lo que el criterio en el manejo es difícil de establecer. Sin embargo, es claro que el embarazo y el período de labor de parto y postparto, se asocian claramente con riesgo de sangrado (9). Por lo que a las pacientes embarazadas que presenten sangrados de origen no determinado, deberán realizárseles estudios de coagulación completos. Con una vigilancia estrecha para detectar la presencia de cualquier tipo de sangrado.

No todas las pacientes con el BSS y embarazo, se afectan de igual manera. En muchos casos, el parto vaginal deberá de considerarse, a menos de que exista alguna otra indicación de tipo obstétrico que amerite operación cesárea.

Deberá realizarse también una hemostasia meticulosa, durante el procedimiento quirúrgico, para evitar la formación de colecciones sanguíneas.

Si todas las medidas fallan para el control del sangrado postparto, se puede requerir de Ligadura de Arterias hipogástricas y en última instancia la Histerectomía. (9).

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Harvey J, Weiss. Defect of adhesion Bernard-Soulier. Syndrome Congenital Qualitative Platelet disorders. Williams, Beutler, Erslev, Linchman Haematology 4th edition 1990;146:1346-1347.
- (2). Bennett JS, Sanford J, Shattil. Disorders of Platelet adhesion Bernard-Soulier Syndrome. Congenital Qualitative Platelet disorder. Williams, Beutler, Erslw, Linchtman Haematology 4th edition 1990; 147:1407-1409.
- (3). Finch NC, Miller L J, Lyle AV, Handin IR. Evidence that an abnormality in the Glycoprotein Ib alpha Gene Is not the cause of abnormal platelet Function in a Family with Classic Bernard-Soulier Disease. 1990;12: 2357-2362.
- (4). Hourdille P, Pico M, Jandrot-Perrus M, Lacaze,Lozano M. Studies on the Megakaryocytes of a patient with the Bernard-Soulier Syndrome. British J Haematology. 1990;75:385-392.
- (5). Wright S, Michaelides K, JD Johnson D, C West N, GD Tuddenham E. Double heterozygosity for mutations in the Platelet Glycoprotein IX Gene in three sibblings with Bernard-Soulier Syndrome. Blood. 1993;81:2239-2247.
- (6). Drouin J, McGregor JL, Parnentier S, Izaguirre CA, Klemetson KJ. Residual amounts of Glycoprotein Ib concomitant with near-absence of Glycoprotein IX in Platelets of Bernard-Soulier patients Blood. 1988;72:1086-90
- (7). Fauvel-Lafeve F, Tabaka V, P Caen J, J Legrand Y. Defective adhesion of blood platelets to vascular Microfibrils in the Bernard-Soulier Syndrome. Blood 1993; 82:1985-1988.

- (8). Miller L], A Lyle U, Cunningham D. Mutation of leucine-57 to phenylalanine in a Platelet Glycoprotein Ib alpha leucine Tandem Repeat Occurring in Patients with an autosomal Dominant Variant of Bernard Soulier Disease. *Blood*. 1992;79:439-446.
- (9). T. Nurden A, Jallu V, Houdille P. GPIb and Bernard Soulier platelets. *J Clin Invest* 1993;92:2225-2227.
- (10).C Peny T, S Kicler T, R Bell W, Heller E. Obstetric complications in a patient with Bernard-Soulier Syndrome. *Am J Obstet. Gynecol* 1991;165:425-426.
- (11).Saade G, Homsf R, Seoud H. Bernard-Soulier Syndrome in pregnancy; a report of four pregnancies in one patient and review of the literature. *Europ J of Obstet Gynecol* 1991;40:149-152.
- (12).Jandrot-Perrus M, Rendu F, P Caen J, Leyvy-Toledano S, Gullin M-C. The common pathway for alfa and gamma thrombin-Induced platelet activation is independent GPIb: a study of Bernard-Soulier platelets. *British J Haematology* 1990;75:385-392.
- (13).Tanaka], Fujimoto K, Iwakiri R, Matsuzuki M, Shimamoto Y. Hemobilia in a case of Bernard-Soulier Syndrome. *Am J Gastroenterology* 1993;88:2142-2143.
- (14).C Berndt M, Gregory Ct, H Chong B, Zola H, A Castaldi P. Additional Glycoprotein Defects in Bernard-Soulier's Syndrome: Confirmation of Genetic Basis by Parenteral Analysis. *Blood* 1991;76:800-807.
- (15).V Devine D, S Currie M, F Rosse W, S Greenberg Ch. Pseudo-Bernard-Soulier Syndrome: Thrombocytopenia Caused by Autoantibody to Platelets Glycoprotein Ib.*Blood*. 1987;70:428-431.

- (16).R.M. Hardisty. Hereditary Disorders of Platelet Function. Clinics in Haematology. Vol. 12. No. 1, February 1983;153-165.
- (17).D Eaton L, S Read M, M Brinkhous K. Glycoprotein Ib - Blassay Activity Levels in Bernard-Soulier Syndrome and in stored Blood Bank Platelets. Arc Pathol Lab. Med 1991;115:488-449.
- (18).Caldwell D, Williamson R, Goldsmith J. Coagulopatías hereditarias en el embarazo. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. vol 1. 1985;63-89.
- (19).J. S. Bennett y M.A. Molodtzej. Disorders of platelet function. Dis. Mon. 1992 Aug; 38(8): 577-631.
- (20).Gleicher N. Coagulation factor disorders. Principles of Medical Therapy in Pregnancy. 1985;1203-1207.