

the Pediatric Transplantation and Cellular Therapy Consortium. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28444.

6. Forester CM, Sartain SE, Guo D, Harris MH, Weinberg OK, Fleming MD, et al. Pediatric aplastic anemia and refractory cytopenia: A retrospective analysis assessing outcomes and histomorphologic predictors. *Am J Hematol*. 2015;90:320–6.

Jesús González de Pablo, Cristina Jiménez Cobo, Daniel Azorín Cuadrillero, Marta González-Vicent y Julián Sevilla*

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julian.sevilla@salud.madrid.org

(J. Sevilla).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.04.016>

1695-4033/ © 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Síndrome de plaquetas grises, algo más que un trastorno hemorrágico



Gray platelet syndrome, more than just a bleeding disorder

Sra. Editora:

El síndrome de plaquetas grises (SPG) es un trastorno hemorrágico hereditario poco frecuente que se caracteriza por macrotrombocitopenia y reducción de los gránulos α en plaquetas y megacariocitos, que se traduce en presencia de plaquetas grises e hipogranulares en el frotis sanguíneo. Los pacientes presentan diátesis hemorrágica, mielofibrosis progresiva y esplenomegalia. Se desconoce la prevalencia exacta de SPG, existen reportados 60 casos en todo el mundo¹.

Está causado por una mutación homocigota o heterocigota compuesta en el gen *NBEAL2* (3p21) que codifica la proteína similar a neurobeachina 2 (*NBEAL2*), miembro de la familia de proteínas que contienen dominios BEACH (BEige y Chediak-Higashi), que se cree participa en el tráfico vesicular y es crítica para el desarrollo de gránulos α ².

Describimos el caso de un varón de 22 meses derivado por trombocitopenia leve detectada en una analítica sanguínea rutinaria. Está en seguimiento por ORL por hipertrofia adenoidea y amigdalar que produce roncopatía y apneas/hipopneas del sueño. Nacido a término, fruto de FIV (ovodonación).

En la exploración física destaca facies adenoidea y respiración bucal, ronquido y trabajo respiratorio en vigilia; hipertrofia amigdalar obstructiva; hepatomegalia de 3 cm, esplenomegalia de 4 cm y adenopatías cervicales bilaterales.

Dada la importante afectación derivada de la obstrucción de la vía aérea superior ingresa para monitorizar apneas y optimizar tratamiento, incluyendo empleo de CPAP durante el sueño hasta la adenoamigdalectomía.

En los estudios analíticos presenta trombocitopenia (90.000/mm³, VPM 12 fl), con leucocitos y hemoglobina, estudio de coagulación y agregación plaquetaria normales, y en el frotis sanguíneo se describe anisotrombia y plaquetas hipogranulares. La determinación de inmunoglobulinas muestra mínima elevación de IgG a expensas de IgG1 y elevación persistente de la vitamina B12 (máximo 2763 pg/ml). Se estudian las subpoblaciones linfocitarias, con cuantificación de CD3+TCR α β CD4⁻CD8⁻ 1,6% (N<2%), inversión del

cociente CD4/CD8, cociente CD325+/CD3DR+ 0,9 (N>1) y linfocitos B memoria 10% (descendidos). Se amplía el estudio con aspirado de médula por la presencia de citopenia, adenopatías y organomegalias, y el medulograma no demuestra infiltración, hemofagocitosis, mielofibrosis ni enfermedad de depósito.

Se realiza además un panel NGS que incluye genes relacionados con citopenias hereditarias e inmunodeficiencias y se detecta una mutación heterocigota compuesta en el gen *NBEAL2* (NM_010575.2:c.5497G>A, p.(E1833K) y NM_010575.2:c.3592C>T, p.(Q1198*)), compatible con SPG. Posteriormente se confirma el estado de portador del padre.

Evolutivamente, el paciente ha desarrollado nuevamente hipertrofia amigdalar y ha presentado episodios de parotiditis recurrente que requirieron antiinflamatorios y, en alguna ocasión, antibioterapia. Por el momento no ha manifestado diátesis hemorrágica. La esplenomegalia se ha mantenido estable y actualmente no presenta hepatomegalia. En cuanto a este último hallazgo presente al ingreso, no parece tener relación directa con el diagnóstico de SPG, y fue asociado a un síndrome mononucleósido.

El SPG es una trombocitopatía hereditaria rara caracterizada por la ausencia o deficiencia marcada de gránulos α , que contienen compuestos esenciales para la coagulación, inflamación, cicatrización de heridas y otros procesos. Clínicamente, los pacientes tienen trombocitopenia moderada y diátesis hemorrágica de gravedad variable. El frotis sanguíneo revela plaquetas agranulares agrandadas con apariencia gris. En nuestro paciente se describieron de forma ocasional plaquetas hipogranulares, aunque sin definirse claramente como agranulares o con apariencia gris. La rareza de esta entidad dificulta su diagnóstico mediante frotis y requiere un alto índice de sospecha; sin embargo, estos hallazgos junto con un volumen plaquetar elevado deben sugerir el diagnóstico. También son de utilidad los estudios de agregación plaquetaria a los inductores habituales para perfilar la trombocitopatía, aunque en nuestro paciente las agregaciones plaquetarias resultaron normales. Hasta hace unos años el *gold standard* era la microscopía electrónica de plaquetas, pero esta técnica no está disponible en muchos centros. En este contexto cobran especial importancia las nuevas técnicas genómicas como la secuenciación masiva de genes³, que se han incorporado a los algoritmos diagnósticos de los pacientes con sospecha de trombocitopenias o trombocitopatías hereditarias. El diagnóstico molecular facilita el diagnóstico definitivo, pero además es útil en el estudio de portadores y el consejo genético.

Entre los estudios realizados, no se incluiría el aspirado y/o biopsia de médula ósea si la sospecha fuera desde un inicio de trombocitopenia periférica, salvo que se asociara a otros parámetros clínicos o analíticos que orientaran a un proceso maligno de base, fallo medular u otro diagnóstico, como ocurrió en el paciente reportado.

En el diagnóstico diferencial se incluyeron el ALPS y otros procesos linfoproliferativos, que podían justificar la presencia adenopatías, organomegalias y citopenias, aun con linfocitos CD3+TCR α β CD4 $^-$ CD8 $^-$ normales^{4,5}. Asimismo, aunque la elevación de la vitamina B12 es un hallazgo típico de estos síndromes, se ha observado también en pacientes con SPG y otras patologías como leucemia promielocítica, policitemia vera o síndrome hipereosinofílico, por lo que debemos estar alerta ante este hallazgo.

Por otra parte, en los últimos años ha cobrado especial relevancia el papel de la proteína *Nbeal2* en la inmunidad, y su ausencia puede alterar la función de los gránulos de células linfoides y mieloides. Así, se ha visto que ratones *knock-out Nbeal2*^{-/-} presentan mayor susceptibilidad a infecciones víricas y bacterianas, un defecto de gránulos secretores en los neutrófilos y las células NK y una reducción de los gránulos en los monocitos. Además, una revisión reciente de pacientes diagnosticados de SPG demuestra que hasta un 90% de los pacientes presentan alguna alteración del sistema inmune, descenso de recuentos leucocitarios —sin correlación con mielofibrosis— o presencia de enfermedades autoinmunes⁶. Por tanto, probablemente debemos considerar este síndrome como algo más que un trastorno hemorrágico y es necesario sumar esfuerzos de colaboración entre grupos para lograr un mayor conocimiento de esta entidad.

Nos parece importante recordar el SPG como causa de trombocitopenia y esplenomegalia, siendo de especial importancia la valoración del frotis sanguíneo y el volumen plaquetar. Pero además, dadas las posibles implicaciones de este síndrome en otras áreas diferentes a la agregación plaquetar, debemos ampliar la sospecha diagnóstica de SPG en pacientes con esplenomegalia y vitamina B12 elevada.

Bibliografía

1. Bottega R, Pecci A, De Candia E, Pujol-Moix N, Heller PG, Noris P, et al. Correlation between platelet phenotype and NBEAL2 genotype in patients with congenital thrombocytopenia and α -granule deficiency. *Haematologica*. 2013;98:868–74.
2. Gunay-Aygun M, Falik-Zaccari TC, Vilboux T, Zivony-Elboum Y, Gumruk F, Cetin M, et al. NBEAL2 is mutated in gray platelet syndrome and is required for biogenesis of platelet α -granules. *Nat Genet*. 2011;43:732–4.
3. Gunay-Aygun M, Zivony-Elboum Y, Gumruk F, Geiger D, Cetin M, Khayat M, et al. Gray platelet syndrome: natural history of a large patient cohort and locus assignment to chromosome 3p. *Blood*. 2010;116:4990–5001.
4. Rensing-Ehl A, Pannicke U, Zimmermann SY, Ricarda Lorenz M, Neven B, Fuchs I, et al. Gray platelet syndrome can mimic autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*. 2015;126:1967–9.
5. Steinberg-Shemer O, Tamary H. Gray platelet syndrome mimicking atypical autoimmune lymphoproliferative syndrome: the key is in the blood smear. *Blood*. 2018;131:2737.
6. Glembofsky A, De Luca G, Collins JH, Heller P. A deep dive into the pathology of gray platelet syndrome: new insights on immune dysregulation. *J Blood Med*. 2021;12:719–32.

Alexandra Regueiro García*, Sabela Fariña Nogueira, Susana Rujido Freire, Graciela Gómez Silva y Manuel Fernández Sanmartín

Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alexandra.regueiro.garcia@sergas.es (A. Regueiro García).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.04.014>
1695-4033/ © 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).