

<sup>1</sup>Sección Hematología Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Sección Genética Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Programa de formación de especialista en Hematología. Escuela de Postgrado. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 15 de enero de 2018, aceptado el 5 de septiembre de 2018.

Correspondencia a:  
Dr. Guillermo Conte  
Departamento de Medicina Interna, Sección Hematología, Cuarto Piso Sector D. Santos Dumont 999, Independencia. Santiago, Chile. gfcconte@gmail.com

# Trombocitopenia hereditaria relacionada a gen *MYH-9*: Primera familia reportada en Chile con diagnóstico molecular. Caso clínico

GUILLERMO CONTE<sup>1</sup>, MIGUEL LÓPEZ<sup>2</sup>, PABLO ALARCÓN<sup>2</sup>

## Hereditary thrombocytopenia associated with a mutation in the *MYH-9* gene. Report of one case

*We report a 51-year-old female who had a first episode of thrombocytopenia at 23 years of age during a pregnancy. At the age of fifty, a hysterectomy was indicated due to a metrorrhagia: a platelet count of 21,000/ul was detected. She was treated with eltrombopag with a good response. The family history of the patient revealed the presence of thrombocytopenia in several family members. Suspecting a hereditary thrombocytopenia, a genetic study revealed a mutation in the MYH-9 gene. This mutation can be suspected when there is a family history of thrombocytopenia with autosomal dominant inheritance, macrothrombocytopenia and in this particular case, due to the response to thrombopoietin receptor agonist, eltrombopag.*

(Rev Med Chile 2018; 146: 1074-1078)

**Key words:** Genetic Diseases, Inborn; Thrombocytopenia; Human Genetics.

Las trombocitopenias hereditarias (TH) son de baja frecuencia. Existe escasa información de prevalencia. El país donde más se han estudiado estas enfermedades es Italia, con una prevalencia de 2,7 x 100.000. No hay información en Chile. Dado el avance de las técnicas moleculares de secuenciación, se han logrado identificar 32 genes que explican 33 tipos de TH conocidas hasta la fecha. Estos genes afectados están involucrados en la proliferación, maduración, formación de gránulos y migración de los megacariocitos<sup>1</sup>. Una clasificación práctica y de rápida orientación diagnóstica de TH se basa en el tamaño de las plaquetas<sup>2</sup>. En su diagnóstico debe considerarse, además de la trombocitopenia, el tamaño de la plaqueta, tipo de herencia, gen comprometido y otras características. Se detallan las de mayor importancia en la Tabla 1<sup>1-3</sup>.

En su mayoría, las TH se asocian a tenden-

cia hemorrágica que se manifiesta en la niñez. La ausencia de manifestaciones de púrpura o hemorragia determina que este diagnóstico sea más tardío, ya sea en la adolescencia o adultez<sup>4</sup>, confundiendo con las de origen inmune. Por esta razón, la mayoría de los pacientes con TH no diagnosticadas reciben tratamientos como corticoides, anticuerpos monoclonales, gammaglobulina endovenosa y algunos llegan hasta la splenectomía, sin respuesta.

### Caso clínico

Mujer de 51 años sin historia de púrpura ni sangrado de mucosas, asintomática, que en ocasión de su primer embarazo, a los 23 años, se constató una trombocitopenia de 35.000/uL. Evolucionó con un parto vaginal normal, sin complicaciones hemorrágicas. Se consideró púrpura

**Tabla 1. Trombocitopenias hereditarias con su tipo de herencia, gen asociado y algunas características**

Enfermedad	Tipo de herencia	Gen	Características
<b>Plaquetas grandes</b>			
TH relacionada a gen <i>MYH-9</i>	Autosómica dominante	<i>MYH-9</i> (22q12-13)	Plaquetas gigantes, inclusiones en neutrófilos tipo cuerpos de Döhle, nefropatía, sordera
Bernard Soulier bi y monoalélico	Autosómico recesivo	<i>GP1BA</i> (17p13), <i>GPIBB</i> (22q11), <i>GP9</i> (3q21)	Plaquetas gigantes, macroplaquetas
Trombocitopenia Paris-Trousseau	Autosómico dominante	Grandes deleciones (11q23-ter)	Alteraciones faciales, defectos cardíacos, retraso del desarrollo sicomotor y otras
Síndrome de plaqueta gris	Autosómico recesivo	<i>NBEAL2</i> (3p21.1)	Plaquetas grandes hipo y agranulares, esplenomegalia, mielofibrosis
Enfermedad relacionada a mutaciones <i>GATA1</i>	Ligada al X	<i>GATA1</i> (Xp11)	Anemia hemolítica, posible porfiria eritropoyética congénita
<b>Plaquetas tamaño normal</b>			
Trombocitopenia Amegacariocítica congénita	Autosómica recesiva	<i>c-MPL</i> (1p34)	Trombocitopenia y falla medular progresiva
Trombocitopenia con ausencia de radio	Autosómica recesiva	<i>RBM8A</i> (1q21.1)	El recuento de plaquetas va aumentando con el paso del tiempo, aplasia bilateral de radio
Trombocitopenia familiar con tendencia a la leucemia mieloide aguda	Autosómico dominante	<i>CBFA2</i> (21q22)	Desarrollo de leucemia mieloide aguda en el 40% de los pacientes
Trombocitopenia relacionada a mutación <i>ANKRD26</i>	Autosómico dominante	<i>ANKRD26</i> (10p2)	Tendencia a leucemia aguda
Trombocitopenia Amegacariocítica sinostosis radio-ulnar	Autosómico dominante	<i>HOXA11</i> (7p15-14)	Megacariocitos disminuidos, desarrollo de falla medular, sinostosis radio-ulnar y otros defectos
<b>Plaquetas pequeñas</b>			
Síndrome de Wiscott-Aldrich	Ligada al X	<i>WAS</i> (Xp11)	Inmunodeficiencia severa
Trombocitopenia ligada al X	Ligada al X	<i>WAS</i> (Xp11)	Sin inmunodeficiencia

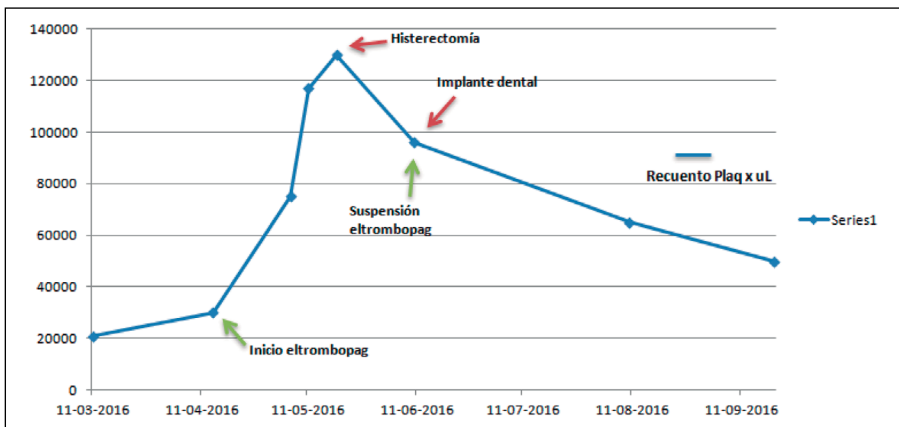
trombocitopénico inmune con recuento fluctuante de plaquetas (3.000 a 65.000/uL), sin responder a tratamiento esteroideal ni gammaglobulina. A los 50 años, a raíz de una metrorragia prolongada, se indicó histerectomía, con un recuento de plaquetas de 21.000/uL. En abril de 2016 se indicó eltrombopag 50 mg día vía oral, alcanzando un recuento de 130.000/uL de plaquetas al mes. En mayo de 2016 se realizó histerectomía total sin complicaciones (Figura 1).

Evolucionó asintomática, pero con trombocitopenia, que en enero de 2017 era de 3.000/uL, trasladándose al Hospital de la Universidad de Chile para tratamiento con anticuerpo monoclonal antiCD20 por su carácter inmune.

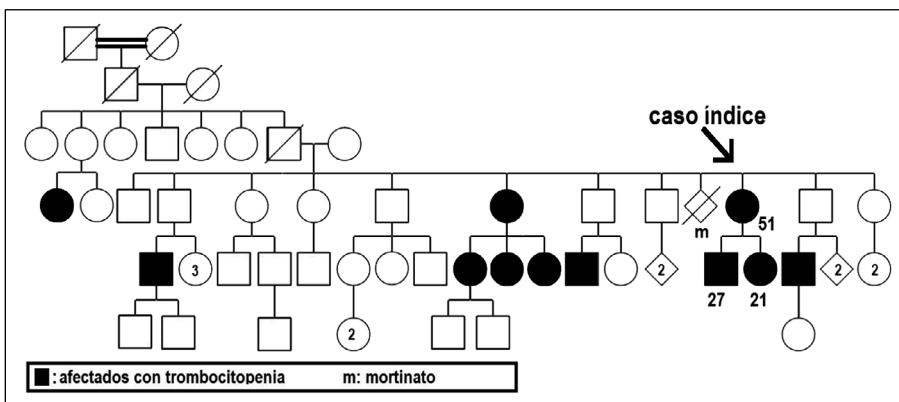
A su ingreso, el 23 de febrero de 2017, se constató una historia familiar de trombocitopenia en sus dos hijos, una hermana, una prima y varios sobrinos afectados (Figura 2).

Al examen no presentaba púrpura u otras alteraciones hemorrágicas. El frotis de sangre periférica demostró macroplaquetas gigantes, similar al tamaño de un glóbulo rojo e inclusiones citoplasmáticas en leucocitos tipo cuerpos de Döhle (Figura 3).

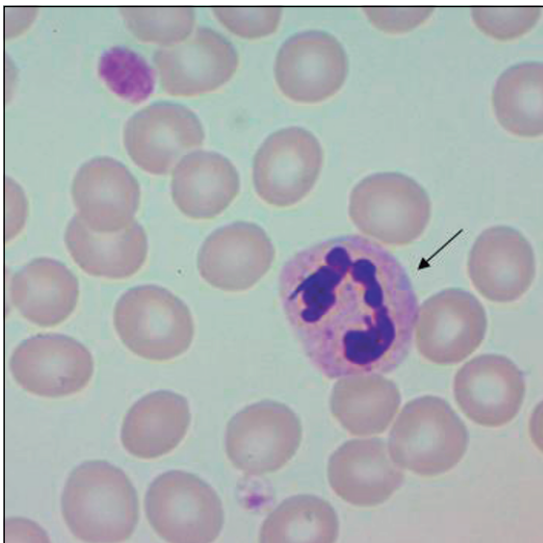
La biopsia de médula ósea mostró una celularidad de 45% con normalidad de serie eritroide y granulocítica y megacariocitos hiperlobados. Cariotipo normal 46,XX. El estudio de coagulación mostraba una protrombina en 102% y un TTPK



**Figura 1.** Recuento de plaquetas en relación a uso de eltrombopag.



**Figura 2.** Genograma de la familia que muestra los sujetos afectados con trombocitopenia.



**Figura 3.** Foto de sangre periférica del caso índice que muestra plaquetas gigantes del tamaño de un glóbulo rojo e inclusiones tipo cuerpos Döhle (flecha) en neutrófilo. Tinción May-Grünwald Giemsa.

en 25 segundos, normales. Los antecedentes mencionados y la respuesta a eltrombopag plantea el diagnóstico de una TH relacionada a mutaciones del gen *MYH-9*. El análisis genético mediante secuenciación exómica por *Next Generation Sequencing* (Laboratorio CENTOGENE, Alemania) demostró en el gen *MYH-9* la variante patológica c.4270G>A p (Asp1424Asn) en heterocigosis. Esta variante se encuentra en el exón 31 y ya había sido descrita por Kunishima et al, 2001<sup>5</sup>. Se realizó estudio de ambos hijos con trombocitopenia (hombre de 27 años y mujer de 21 años), mediante secuenciación de Sanger del exón 31, encontrándose en ambos la variante en heterocigosis.

## Discusión

La TH relacionada a mutaciones del gen *MYH-9* es una de las formas más frecuentes de TH<sup>2</sup>. El gen *MYH-9* codifica para la proteína

miosina-IIA que forma parte del citoesqueleto de los megacariocitos. Durante la megacariopoiesis, los megacariocitos migran desde el nicho osteoblástico al nicho sinusoidal y una vez maduros liberan las proplaquetas al lumen sinusoidal. Estudios *in vitro* e *in vivo* en ratas con modelos de mutación del gen *MYH-9* demostraron que los progenitores megacariocíticos en esta enfermedad expresan menos miosina-IIA y, de esta manera, las proplaquetas se liberan de manera prematura al intersticio medular y no al lumen sinusoidal, lo cual explica la trombocitopenia periférica<sup>6,7</sup>. Además, se ha observado que la alteración de la miosina-IIA lleva a disfunción de la migración de los megacariocitos desde el nicho osteoblástico al nicho sinusoidal<sup>8</sup>. Al año 2012 se habían descrito 220 familias con esta patología<sup>1</sup>. Las TH relacionadas a mutaciones del gen *MYH-9* se caracterizan por trombocitopenia con plaquetas gigantes e inclusiones en los leucocitos tipo cuerpos de Döhle. Estas inclusiones corresponden a acúmulos de la proteína mutada de la miosina-IIA<sup>9</sup>. Las plaquetas tienen una función normal<sup>2,10</sup>.

Las mutaciones del gen *MYH-9* se manifiestan clínicamente con epistaxis, equimosis y metrorragias. Las hemorragias intracraniales son raras. Es frecuente que los pacientes sean asintomáticos y el hallazgo de macrotrombocitopenia es lo que hace sospechar esta enfermedad. Sin embargo, en 35% de los casos las mutaciones son *de novo* por lo cual no tienen antecedentes familiares.

Algunos pacientes desarrollan, con el paso del tiempo, nefropatía proteinúrica, sordera y cataratas preseniles, dependiendo del tipo de mutación que afecte al gen *MYH-9*<sup>11,12</sup>.

Plaquetas: Se observa un aumento del tamaño de las plaquetas desde el nacimiento. Los contadores automatizados confunden a las plaquetas gigantes con glóbulos rojos, dando recuentos de plaquetas más bajo de lo real. La agregación plaquetaria con ADP, colágeno y ristocetina es normal. El aspirado y biopsia medular muestran megacariocitos en proporción y morfología normal.

Leucocitos: Los frotis de sangre periférica muestran inclusiones tipo cuerpos de Döhle, observándose en 40-80% de los pacientes y corresponden a agregados de miosina-IIA<sup>9</sup>.

Los estudios de Pecci, 2008<sup>11</sup> y de Dong, 2005<sup>12</sup> demostraron que las variantes que afectan al dominio principal desarrollan, con el paso del tiempo

y en su mayoría, nefropatía, cataratas preseniles y alteraciones sensorioneurales auditivas. Las variantes del dominio cola evolucionan solo con alteraciones hematológicas. Particularmente, se ha observado que los pacientes con sustituciones de aminoácidos en el dominio principal evolucionan con falla renal y sordera antes de los 40 años<sup>10</sup>.

Pecci et al, el año 2010<sup>13</sup>, mostraron que el agonista de trombopoyetina, eltrombopag, logró que de 12 pacientes con mutaciones del *MYH-9* con recuento de plaquetas basal menor a 50.000/uL, alcanzaran, en 11 de ellos, recuentos sobre 50.000/uL y que 7 de los 12 pacientes lograran recuentos sobre 100.000/uL entre las 3 y 6 semanas. En caso de necesidad urgente de aumento de plaquetas, como urgencias quirúrgicas o procedimientos invasivos, la transfusión de plaquetas es la alternativa.

Las TH son enfermedades de baja frecuencia, pero que pueden ser sospechadas desde el punto de vista clínico. La revisión de la literatura en nuestro país no demostró publicaciones al respecto. Nos parece de importancia la presentación de este caso y la revisión de este tipo de patologías para hacer más accesible la sospecha diagnóstica y demostrar que en la actualidad se puede llegar a determinar con exactitud la alteración genética subyacente.

En los últimos años han salido reportes donde pacientes con TH relacionadas a mutaciones de ANKRD26 desarrollan con el paso del tiempo morfología displásica de la médula ósea, llevando a catalogar a los pacientes como portadores de síndrome mielodisplásicos<sup>14</sup>.

Finalmente, desde el punto de vista del médico general, debe destacarse que una anamnesis completa, con antecedentes familiares, sumado a la revisión de la morfología de la sangre periférica, permite una sospecha de este tipo de enfermedades, cuya confirmación es genética.

## Referencias

1. Noris P, Pecci A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 1: 385-99.
2. Balduini C, Savoia A. Genetics of familial forms of thrombocytopenia. *Human Genetics* 2012; 131 (12): 1821-32.
3. Greinacher A, Pecci A, Kunishima S, Althaus K, Nurden P, Balduini C, et al. Diagnosis of inherited platelet disorders on a blood smear: a tool to facilitate worldwide

- diagnosis of platelet disorders. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 1511-21.
4. Balduini C, Savoia A, Seri M. Inherited thrombocytopenias frequently diagnosed in adults. *J Thromb Haemost* 2013; 11 (6): 1006-19.
  5. Kunishima S, Matsushita T, Kojima T, Amemiya N, Choi, Y, Hosaka N, et al. Identification of six novel MYH9 mutations and genotype-phenotype relationships in autosomal dominant macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions. *J Hum Genet* 2001; 46 (12): 722-9.
  6. Chen Z, Naveiras O, Balduini A, Mammoto A, Conti M, Adelstein R, et al. The May-Hegglin anomaly gene MYH9 is a negative regulator of platelet biogenesis modulated by the Rho-ROCK pathway. *Blood* 2007; 110 (1): 171-9.
  7. Pecci A, Malara A, Badalucco S, Bozzi V, Torti M, Balduini C. Megakaryocytes of patients with MYH9-related thrombocytopenia present an altered proplatelet formation. *Thromb Haemost* 2009; 102 (1): 90-6.
  8. Pecci A, Bozzi V, Panza E, Barozzi S, Gruppi C, Seri M, et al. Mutations responsible for MYH9-related thrombocytopenia impair SDF-1-driven migration of megakaryoblastic cells. *Thromb Haemost* 2011; 106 (4): 693-704.
  9. Savoia A, De Rocco D, Panza E, Bozzi V, Scandellari R, Loffredo G, et al. Heavy chain myosin 9-related disease (MYH9-RD): neutrophil inclusions of myosin-9 as a pathognomonic sign of the disorder. *Thromb Haemost* 2010; 103 (4): 826-32.
  10. Balduini C, Pecci A, Savoia A. Recent advances in the understanding and management of MYH9-related inherited thrombocytopenias. *Br J Haematol* 2011; 154 (2): 161-74.
  11. Pecci A, Panza E, Pujol-Moix N, Klersy C, Di Bari F, Bozzi V, et al. Position of nonmuscle myosin heavy chain IIA (NMMHC-IIA) mutations predicts the natural history of MYH9-related disease. *Human Mutation* 2008; 29 (3): 409-17.
  12. Dong F, Li S, Pujol-Moix N, Luban N, Shin S, Seo J, et al. Genotype-phenotype correlation in MYH9-related thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2005; 130 (4): 620-7.
  13. Pecci A, Gresele P, Klersy C, Savoia A, Noris P, Fierro T, et al. Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations. *Blood* 2010; 116 (26): 5832-7.
  14. Zaninetti C, Santini V, Tiniakou M, Barozzi S, Savoia A, Pecci A. Inherited thrombocytopenia caused by ANKRD26 mutations misdiagnosed and treated as myelodysplastic syndrome: report on two cases. *J Thromb Haemost* 2017; 15 (12): 2388-92.