

# Diagnóstico de Síndrome de Bernard-Soulier em uma paciente em uso de agonista da trombopoetina: relato de caso

## Diagnose of Bernard-Soulier Syndrome in a patient in use of thrombopoietin agonist: a case report

Daniel Facundo da Silva<sup>1</sup>.

Gentil Claudino Galiza Neto<sup>1</sup>.

Rosângela de Albuquerque Ribeiro<sup>1</sup>.

Guilherme Pinho Cardoso<sup>2</sup>.

1 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

2 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivos:** Relatar o caso de uma paciente diagnosticada com Síndrome de Bernard-Soulier que apresentou resposta clínica com o uso de um agonista da trombopoetina. **Metodologia:** Foi obtido consentimento livre e esclarecido da paciente e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará para revisão do prontuário e fotografia de lâmina de sangue periférico.

**Resultados:** Descreve-se o caso de uma paciente apresentando plaquetopenia e sangramentos recorrentes desde a infância, inicialmente diagnosticada como Púrpura Trombocitopênica Idiopática sem resposta aos tratamentos iniciais, exceto quando do uso de romiplostin. Por apresentar macroplaquetas, refratariedade terapêutica e história familiar de sangramento foi investigada para Síndrome de Bernard Soulier por citometria de fluxo, confirmando-se essa hipótese. O tratamento com agonista da trombopoetina foi mantido devido à resposta clínica apesar de seu uso nessa síndrome ter sido pouco investigado. **Conclusão:** O relato deste caso fornece subsídios para futuras investigações quanto a efetividade de agonistas da trombopoetina na Síndrome de Bernard-Soulier.

**Palavras-chave:** Síndrome de Bernard-Soulier. Trombopoetina. Citometria de Fluxo. Púrpura Trombocitopênica Idiopática.

### ABSTRACT

**Objective:** To report a case of a feminine patient with Bernard-Soulier Syndrome that had clinical improvement with the use of a thrombopoietin agonist.

**Methodology:** After obtaining of a consenting form and ethics committee approval the patient's medical record was accessed for necessary information. Also, a picture of a blood film was obtained. **Results:** It's described a female presenting with thrombocytopenia and bleeding since early childhood, with no improvement with corticosteroids or other treatments, until the use of Romiplostin, a thrombopoietin agonist. Due to this refractoriness, the presence of giant platelets and familial history of bleeding, the patient was accessed for Bernard-Soulier Syndrome by flow cytometry, proving this diagnostic. The thrombopoietin agonist wasn't withdrew despite the lack of substantial evidence of its efficaciousness in this syndrome, because of the clinical improvement. **Conclusion:** This case report supports further investigations about thrombopoietin agonists effectiveness in Bernard-Soulier Syndrome.

**Keywords:** Bernard-Soulier Syndrome. Thrombopoietin. Flow Cytometry. Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

**Autor correspondente:** Daniel Facundo da Silva, Rua Gustavo Sampaio, nº 722, Parquelândia, Fortaleza, Ceará. CEP: 60455-001. E-mail: [danielofacundo@gmail.com](mailto:danielofacundo@gmail.com)

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 09 Jun 2022; Revisado em: 13 Fev 2023; Aceito em: 02 Out 2023.

## INTRODUÇÃO

Trombocitopatias hereditárias (TH) são um grupo heterogêneo de doenças raras, frequentemente associadas a sangramentos e manifestações sistêmicas, cuja prevalência é estimada em torno de 1 em cada 100.000 indivíduos.<sup>1</sup> Dentre as diversas doenças identificadas nesse grupo destaca-se a Síndrome de Bernard-Soulier (SBS), causada pela deficiência do complexo de glicoproteínas GPIb-V-IX na superfície plaquetária.<sup>2</sup> O presente trabalho relata o caso de uma paciente do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) portadora de SBS diagnosticada inicialmente como Púrpura Trombocitopênica Imune (PTI).

## MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado em consonância com a declaração de Helsinki, tendo sido obtido o termo de consentimento livre e esclarecido da paciente e autorização do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Ceará (CEP) através do parecer de número 5.289.161. Foram analisados os registros de prontuário médico e realizada fotografia de uma lâmina de sangue periférico da paciente.

## RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino de iniciais A.F., natural de São Luiz, Maranhão e procedente de Fortaleza, Ceará, doméstica, ensino médio completo, atualmente vivendo em união estável passou a ser acompanhada no Hospital Universitário Walter Cantídio em 08 de julho de 2005, quando tinha 20 anos de idade. Foi transferida de outro serviço de referência onde era acompanhada desde os quatro anos de idade por PTI, conforme relatório enviado. Desde o início do quadro a paciente apresentava petéquias, equimoses e epistaxe. Tendo recebido o diagnóstico de PTI na infância, passou a fazer uso de corticoide sem apresentar melhora clínica. A paciente relatava ainda, episódio de hemorragia grave após extração dentária aos 18 anos que resultou em internação hospitalar e transfusões de plaquetas e de múltiplas unidades de concentrado de hemácias.

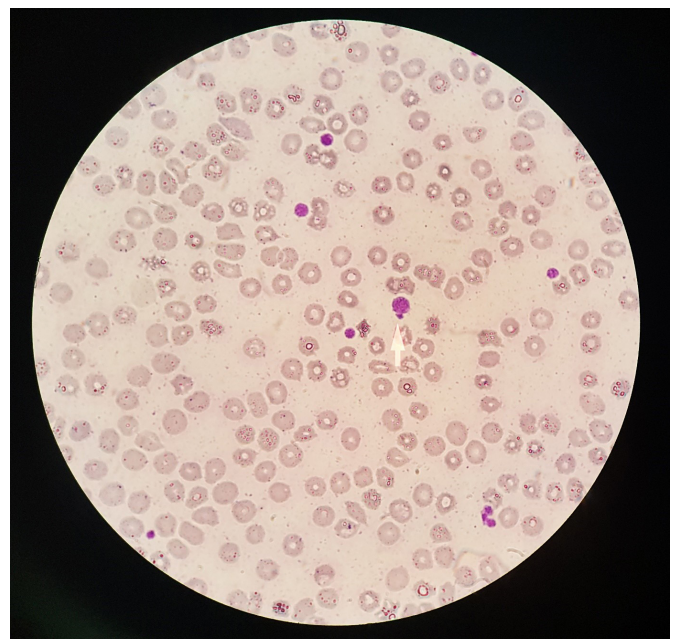
No início do seguimento no HUWC, a paciente negava comorbidades, como diabetes, hipertensão ou doenças renais. Negava também outras internações além da descrita, bem como histórico de tabagismo, etilismo, alergias medicamentosas ou alimentares. Questionada sobre histórico de saúde familiar, relatou que seu pai apresentava episódios de sangramento sobre os quais não sabia maiores detalhes.

No exame físico inicial não foram visualizados sangramentos ou alterações dignas de nota como esplenomegalia ou nodulações, sendo mantido o diagnóstico inicial de PTI e solicitado exames que incluíam: hemograma, contagem de reticulócitos, pesquisa de fator antinuclear (FAN), anticoagulante lúpico (AL), tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), função renal, hepática e tireoidiana, sorologias para HIV, hepatite B e C, HTLV 1 e 2 e VDRL.

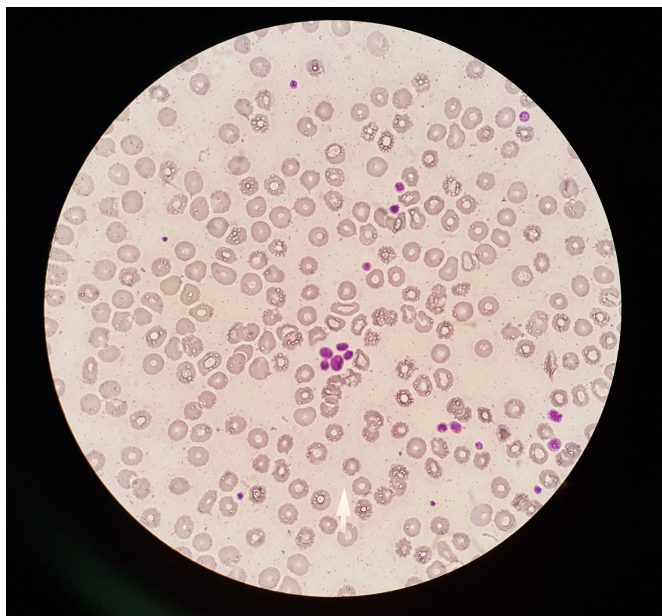
A paciente retornou em duas semanas referindo epistaxe e com exames demonstrando plaquetopenia ( $12.400/\text{mm}^3$ ), tendo sido prescrito prednisona 40 mg/dia e antiparasitários. Dentre as sorologias apresentava apenas a presença de anti-HBc total e anti-HBs reagentes, com HBsAg negativo (hepatite B curada). Demais exames sem alterações. Após 15 dias, sem novos episódios hemorrágicos e com elevação da contagem de plaquetas para  $40.000/\text{mm}^3$ , foi iniciado o desmame de prednisona. Após quatro meses, entretanto, a paciente retornou ao ambulatório novamente relatando epistaxe e com trombocitopenia ( $11.600/\text{mm}^3$ ).

Foi realizada pulsoterapia com metilprednisolona, mas após dois meses, observaram-se gengivorragia, equimose em membro superior esquerdo e trombocitopenia  $6.290/\text{mm}^3$ . A paciente foi mantida em uso de prednisona 1,5 mg/kg/dia e foi realizado mielograma (MO) em 10/02/2006 apresentando: hipoplasia nas três linhagens (hemodiluição), plaquetopose normal; além de biópsia da medula óssea (BMO) (24/02/2006 – resgatada posteriormente) demonstrando: hipocelularidade com dispoese leve da série megacariocítica (megacariócitos hipolobulados ou apoptóticos) e hipoplasia granulocítica. Também foi realizado novo hemograma, com revisão em lâmina do esfregaço do sangue periférico, constatando-se a presença de macroplaquetas e agregados plaquetários (Figuras 1 e 2). Além destas alterações foi realizada a contagem manual de plaquetas pelo método de Fônio, realizada em microscopia óptica, estimando-se a plaquetometria em  $200.000/\text{mm}^3$ .

**Figura 1.** Fotografia obtida a partir de uma lâmina do sangue periférico da paciente demonstrando a presença de plaquetas gigantes (seta). Observar tamanho comparativamente às hemácias de fundo.



**Figura 2.** Fotografia obtida a partir de uma lâmina do sangue periférico da paciente demonstrando a presença de aglomerado de macroplaquetas (região central).



Devido a paciente ter apresentado alguns episódios de melhora parcial da plaquetopenia com corticoterapia, foi considerada a hipótese de PTI corticodependente, sendo então realizada vacinação contra germes encapsulados e esplenectomia em 17 de maio de 2006. O procedimento foi seguido de plaquetopenia ( $6.840/mm^3$ ) e sangramento no local da incisão que melhorou após transfusão ( $64.000/mm^3$ ), mantendo-se o uso de prednisona 20 mg/dia.

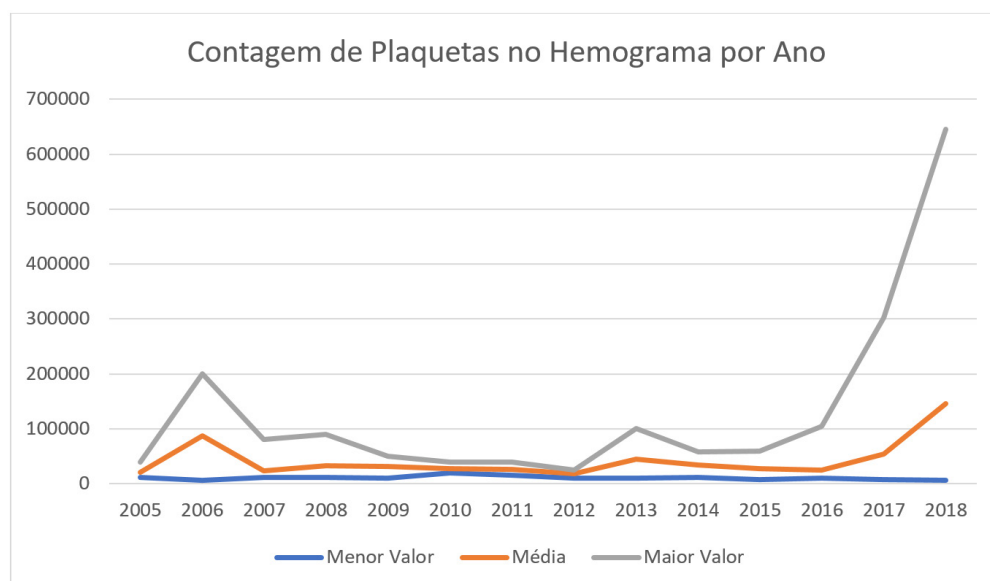
Entre 2007 e 2016 foram instituídas outras modalidades terapêuticas tais como: azatioprina (2007), ciclosporina (2008), pulsoterapia com dexametasona 40 mg/dia por quatro dias em três ciclos (2008), pulsoterapia com metilprednisolona (2011), vincristina (2011), rituximabe (2016) e imunoglobulina intravenosa (IgIV) (2016), sem mudança no quadro de citopenia e sangramentos leves com nenhuma delas.

A presença constante de macroplaquetas e/ou agregados plaquetários levantava dúvidas sobre a intensidade da citopenia, uma vez que a contagem pelo método de Fônio resultava em valores de  $21.000/mm^3$  a  $100.000/mm^3$  e ainda assim a paciente apresentava sangramentos leves recorrentes, assim a prednisona foi suspensa em novembro daquele ano. Cogitou-se a investigação de uma TH, entretanto os exames necessários não estavam disponíveis.

O romiplostin, um agonista do receptor da trombopoetina (AR-TPO), foi obtido por judicialização e iniciado em setembro de 2017, com sua dose aumentada até  $375 \mu g/semana$  ( $7 \mu g/kg$ ). Foi observada resposta com aumento da contagem de plaquetas sustentada nas próximas avaliações e diminuição dos eventos hemorrágicos, que passaram a ocorrer associados a plaquetopenia apenas em eventuais períodos de falta da medicação (Gráfico 1).

Em 2021 o laboratório do HEMOCE adquiriu insumos reagentes para realização de imunofenotipagem, possibilitando a pesquisa dos antígenos CD42a e CD42b na superfície plaquetária. O referido exame foi realizado em uma amostra de sangue da paciente em 13/10/2021 que demonstrou a expressão fraca de CD42b, com CD41, CD42a e CD61 normais, confirmando o diagnóstico de SBS.

**Gráfico 1.** Gráfico produzido a partir dos registros de exames do prontuário da paciente. Observa-se um aumento do valor máximo anual da contagem de plaquetas a partir de 2017, quando o romiplostin passou a ser utilizado. Períodos de indisponibilidade da medicação se associam à queda na contagem plaquetária.



## DISCUSSÃO

No caso relatado observamos uma paciente do sexo feminino apresentando plaquetopenia e sangramentos recorrentes leves iniciados ainda aos quatro anos de idade. Destaca-se ainda, a refratariedade às medidas terapêuticas como a esplenectomia, que costuma apresentar resposta inicial em até 90% dos pacientes com PTI<sup>3</sup> e o incremento com transfusão de plaquetas, que em geral só ocorre em cerca de 42% desses pacientes.<sup>3</sup> Além disso, a presença de macroplaquetas e o histórico familiar de hemorragias direcionam o diagnóstico para uma TH.<sup>2,4</sup>

### Síndrome de Bernard-Soulier - Patogenia

A SBS é uma doença hereditária geralmente recessiva em que ocorre ausência ou redução severa da GPIb-IX-V nas plaquetas e megacariócitos. Nas plaquetas esse complexo desempenha a função de ativação plaquetária e adesão ao endotélio danificado através da ligação ao FvW, enquanto nos megacariócitos está relacionado a modificações no citoesqueleto necessárias à produção de trombócitos. É composto por quatro glicoproteínas: GPIb $\alpha$ , GPIb $\beta$ , GPIX e GPV.<sup>2,4,5</sup> Mutações associadas à BSS descritas nas três primeiras subunidades.<sup>2,5</sup> Ademais, também foram descritos pacientes com o fenótipo SBS com padrão de herança monoalélica (mSBS) associada a mutações no componente GPIb $\alpha$ , com plaquetopenia e sangramentos menos intensos.<sup>2,5,6</sup>

### Síndrome de Bernard-Soulier – Manifestações Clínicas, diagnóstico e medidas terapêuticas

A SBS é caracterizada por manifestações hemorrágicas que incluem episódios de epistaxe, sangramento gengival e cutâneo além de hemorragias graves associadas à traumas ou procedimentos, com frequência e intensidade variáveis. Observa-se um aumento do tamanho das plaquetas e uma redução em sua contagem, que pode variar de valores muito baixos (< 30.000/mm<sup>3</sup>) a valores normais num mesmo paciente ao longo do tempo.<sup>2,4</sup>

Para o diagnóstico da SBS pode-se realizar estudo funcional de plaquetas por agregometria, demonstrando-se uma diminuição na agregação induzida por ristocetina isoladamente, sem correção pela adição de plasma normal. A agregação plaquetária induzida por outros agonistas

está normal. Entretanto, esse método deve ser confirmado por provas bioquímicas como avaliação da expressão de glicoproteínas na superfície plaquetária por citometria de fluxo, demonstrando-se a expressão reduzida de CD42b (GPIb $\alpha$ ) ou CD42a (GPIX).<sup>2,4</sup>

O tratamento da SBS envolve a adoção de medidas para prevenção de sangramentos e orientações ao paciente quanto à necessidade de se evitar medicações antiplaquetárias. A prevenção ou controle de sangramentos maiores, como aqueles associados a cirurgias, frequentemente requer transfusão de plaquetas.<sup>2,4</sup>

### Uso de agonistas da trombopoetina na Síndrome de Bernard-Soulier

Os AR-TPO incluem diversos agentes como o romiplostin, uma proteína recombinante formada por partes da cadeia peptídica da trombopoetina e o eltrombopague, uma pequena molécula capaz de se ligar ao receptor da trombopoetina.<sup>5</sup> Essas drogas induzem a proliferação dos progenitores dos megacariócitos e, conseqüentemente, aumento da produção de plaquetas. Assim, o uso de AR-TPO's pode trazer benefícios às trombocitopenias hereditárias, pois o aumento na massa de megacariócitos compensaria a produção deficitária de plaquetas. Entretanto, na bSBS esse benefício pode ser limitado, uma vez que a disfunção plaquetária é mais importante na patogenia do sangramento do que a trombocitopenia.<sup>7</sup> Possíveis benefícios na forma monoalélica foram avaliados em um estudo prospectivo no qual os pacientes apresentaram elevação de uma contagem de plaquetas média basal de 70.000/mm<sup>3</sup> para 150.500/mm<sup>3</sup> com uma dose de 50 mg/dia de eltrombopague por três semanas, além da melhora nos episódios de sangramento.<sup>8</sup>

## CONCLUSÃO

O diagnóstico de uma TH pode ser desafiador quando os recursos para a investigação são limitados. Ainda assim, uma boa anamnese e avaliação do sangue periférico podem ajudar na suspeita clínica. Pacientes com diagnóstico inicial de PTI devem ser reavaliados quando não há resposta às terapias habituais. Ademais, o tratamento de tais síndromes dispõe de poucas opções farmacológicas, de forma que se espera que a experiência descrita nesse trabalho possa suscitar maiores investigações quanto ao uso de AR-TPO no futuro.

## REFERÊNCIAS

1. Bastida JM, Gonzalez-Porras JR, Rivera J, Lozano ML. Role of Thrombopoietin Receptor Agonists in Inherited Thrombocytopenia. *Int J of Mol Sci.* 2021;22(9):4330.
2. LópezJA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC. Bernard-Soulier Syndrome. *Blood.* 1998;91(12):4397–418.
3. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer

T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780–817.

4. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol.* 2006;135(5):603–33.



5. Rodeghiero F, Carli G. Beyond immune thrombocytopenia: the evolving role of thrombopoietin receptor agonists. *Ann Haematol.* 2017;96(9):1421–34.

6. Skalníková M, Staňo Kozubík K, Trizuljak J, Vrzalová Z, Radová L, Réblová K, et al. A GP1BA Variant in a Czech Family with Monoallelic Bernard-Soulier Syndrome. *Int J of Mol Sci.* 2022;23(2):885.

7. Pecci A. Pathogenesis and management of inherited thrombocytopenias: rationale for the use of thrombopoietin-receptor agonists. *Int J Hematol.* 2013;98(1):34–47.

8. Zaninetti C, Gresele P, Bertomoro A, Klersy C, De Candia E, Veneri D, et al. Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: a phase II clinical trial. *Haematologica.* 2019;105(3):820–8.

**Como citar:**

Silva DF, Galiza GC Neto, Ribeiro RA, Cardoso GP. Diagnóstico de Síndrome de Bernard-Soulier em uma paciente em uso de agonista da trombopoetina: relato de caso. *Rev Med UFC.* 2024;64(1):e80805.