

Cuando lo raro es diagnosticar

MESA 4 - ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS RARAS: LAS GALAXIAS FANTASMAS

Cuando lo raro es diagnosticar

José María Bastida Bermejo
MD, PhD



Unidad de Trombosis y Hemostasia



Grupo de investigación CARD-02



Unidad de investigación
consolidada UIC - 106



Profesor asociado
Dpto. Fisiología - Medicina



Coordinador
GEAPC

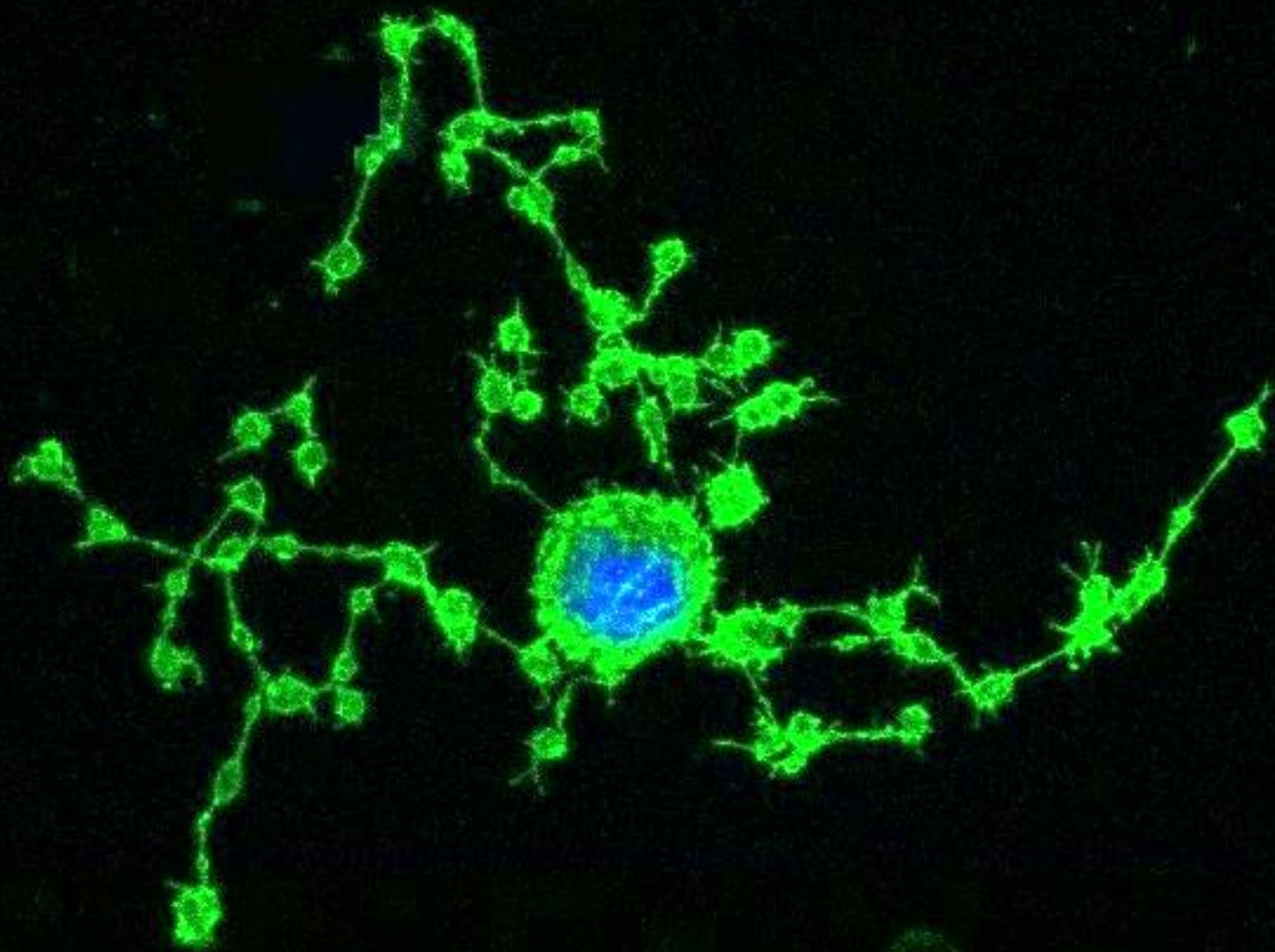
Disclosures

Research Support/P.I.	Instituto de Salud Carlos III (PI 17/01966; PI 20/00926)
Employee	No relevant conflicts of interest to declare
Consultant	No relevant conflicts of interest to declare
Major Stockholder	No relevant conflicts of interest to declare
Speakers Bureau	No relevant conflicts of interest to declare
Honoraria	NovoNordisk, Sobi, CSL Behring, Rovi, Novartis, Takeda, Roche, Janssen, Stago
Scientific Advisory Board	Novartis, Sobi, Roche

Hace poco tiempo, en una galaxia
no tan lejana . . .

Episodio XI: Tendiendo puentes
Enfermedades oncohematológicas
raras

Es el año 2015, un grupo de rebeldes hematólogos se especializaron en un fragmento de célula, PLATELET, procedente del sistema MK, con el objetivo final de intentar ayudar a un grupo de pacientes que no sólo sangraban, sino que podían tener predisposición a otras enfermedades graves. Estos pacientes se localizaban en la galaxia fantasma conocida como



Enfermedades raras / poco frecuentes

- **Baja prevalencia** en la población
- **< 1 / 10.000 habitantes**
- **>300 millones vs 3 millones**
- **>7.000 ER --> 6.172 (Orphanet)**
- **>80% base genética**



**I SUPPORT
RARE DISEASE DAY
28 FEBRUARY 2023
#RAREDISEASEDAY RAREDISEASEDAY.ORG**



Casos clínicos

- **Caso 1: AP trombocitopenia crónica**

- Mujer de 56 años
- P=90.000
- Sangrado leve

- **Caso 3: Ginecología - hematoma vaginal**

- Mujer de 39 años
- **Hematoma vaginal** tras parto no traumático
- P=195x10⁹/L + hemostasia secundaria N

- **Caso 2: Pediatría – PTI refractaria**

- Varón de 5 años
- **Trombocitopenia grave + sangrado**
- **Refractariedad tratamientos**

- **Caso 4: Hematología – TP + clínica asociada**

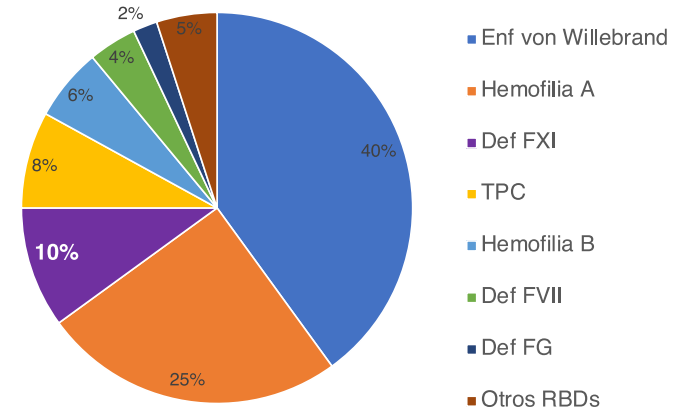
- Varón 44 años
- P=12.000 + sangrado
- Retraso lenguaje + prolapso válvula mitral

Objetivos de aprendizaje

- **Características trastornos plaquetarios congénitos**
- **Diagnóstico integrado – centros de referencia**
 - **Sospecha clínica**
 - **Pruebas de laboratorio**
 - **Importancia del diagnóstico molecular**

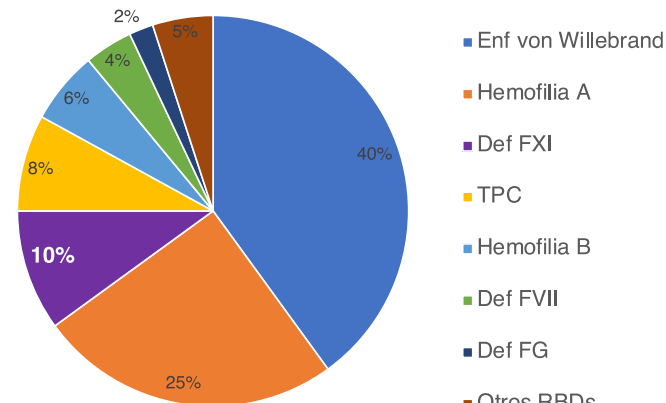
Trastornos plaquetarios congénitos (TPCs)

- **Congénitos – hereditarios**
- **Raros – prevalencia real desconocida:**
 - 10% de los trastornos hemorrágicos
 - ≈ 1 casos por 100 000 personas --> Infraestimada



Trastornos plaquetarios congénitos (TPCs)

- **Congénitos – hereditarios**
- **Raros – prevalencia real desconocida:**
 - 10% de los trastornos hemorrágicos
 - ≈ 1 casos por 100 000 personas --> Infraestimada

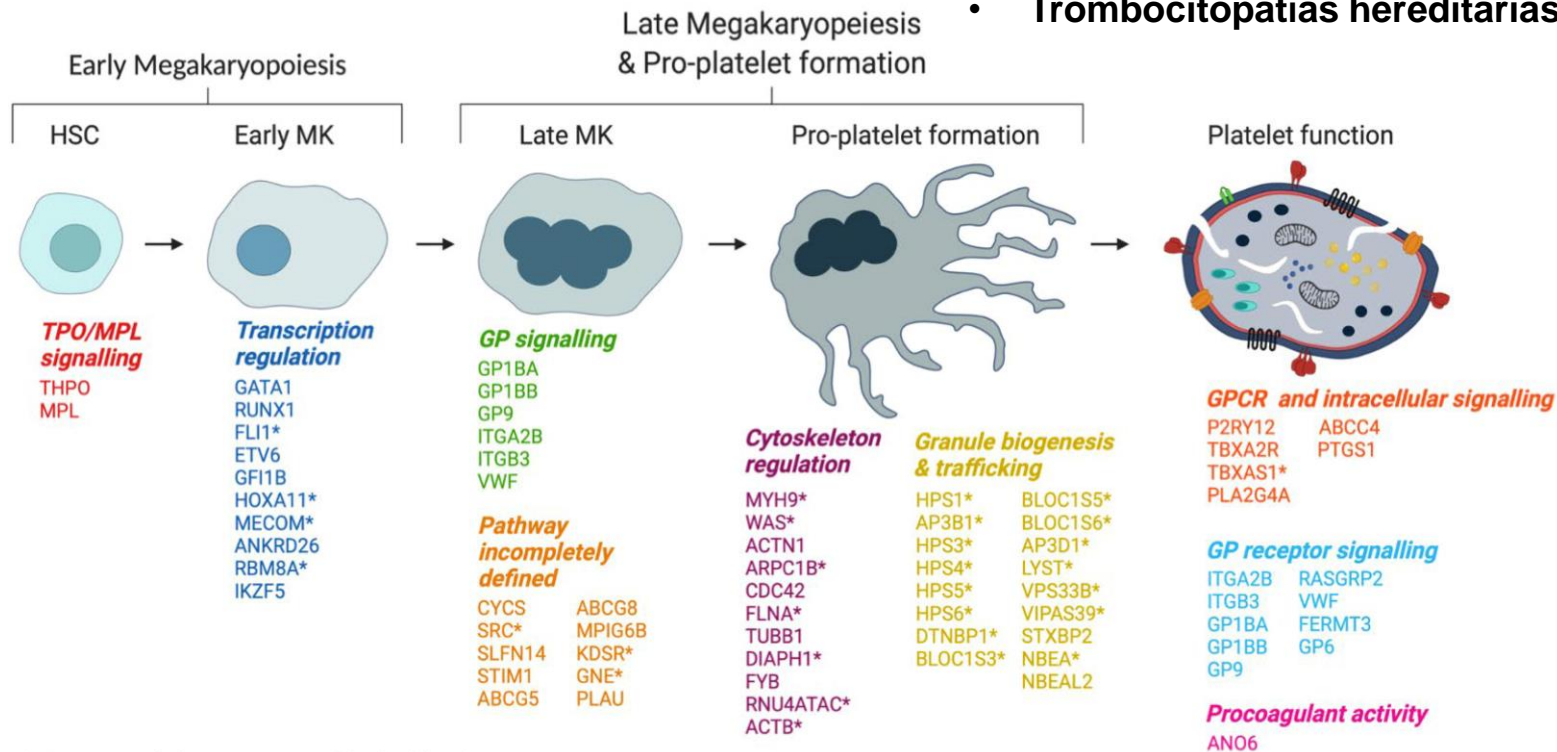


- **Formas de presentación clínica:**
 - **Trombocitopenia** variable
 - **Hemorragia** (leve – grave – mortal)
 - **Otras patologías** (malignidad, renal, pulmonar, digestivo, infecciones graves...)
 - **Síndromes**

Heterogeneidad clínica – laboratorio - molecular

- >50 TPC / > 60 genes ≠

- Trombocitopenias hereditarias (TH)
- Trombocitopatías hereditarias (TFPH)



* Presence of phenotypes outside the blood system

Clasificación TPC en 2023 (en función de clínica)

Disease	Gene	Status	TP	MPV	Features
Bernard Soulier syndrome	<i>GP1BA, GP1BB, GP9</i>	AD	+	↑	Bleeding
		AR	++/+++		
PT-VWD	<i>GP1BA</i>	AD	+ /+++	↑	Bleeding
<i>ACTN1-RT</i>	<i>ACTN1</i>	AD	+	↑	- / Bleeding
<i>ITGA2B/ITGB3-RT</i>	<i>ITGA2B/ITGB3</i>	AD	+ /++	↑	Bleeding
<i>TUBB1-RT</i>	<i>TUBB1</i>	AD	+	↑	Thyroid
<i>CYCS-RT (THC4)</i>	<i>CYCS</i>	AD	+	↑	-
<i>PRKACG-RT</i>	<i>PRKACG</i>	AR	+++	↑	Bleeding
<i>IKZF5-RT</i>	<i>IKZF5</i>	AD	+	N	-
<i>SLFN14-RT</i>	<i>SLFN14</i>	AD	+ /++	↑	Bleeding
<i>FLI1-RT</i>	<i>FLI1</i>	AR	++	↑	Bleeding
<i>FYB-RT</i>	<i>FYB</i>	AR	++/+++	↓	Bleeding
<i>TPM4-RT</i>	<i>TPM4</i>	AD	++	↑	- / Bleeding
<i>PTPRJ-RT</i>	<i>PTPRJ</i>	AR	++	N	- / Bleeding
<i>GATA1-RD</i>	<i>GATA1</i>	Lig X	+++	↑	Thalassemia
Di George syndrome	<i>TBX1 (GP1BB)</i>	De novo / AD	++	↑	Neuro, heart
<i>FLNA-RD</i>	<i>FLNA</i>	Lig X	++	N	Neurological
TAR	<i>RBM8A</i>	AR	+++	N	Skeletal
TCPT / SJB	<i>FLI1</i>	AD	+++	↑	Heart, neuro
Baraitser-Winter syndrome	<i>ACTB</i>	AR	++	↑	Neuro & facial
Takenouchi-Kosaky syndr	<i>CDC42</i>	AR	++	↑	Immunodef

Disease	Gene	Status	TP	MPV	Features
<i>ARPC1B-RT</i>	<i>ARPC1B</i>	AR	++	N	Immunodef
<i>KDSR-RT</i>	<i>KDSR</i>	AR	++	N	Skin / Ichthyosis
<i>GNE-RT</i>	<i>GNE</i>	AR	++	↑	Myopathy
Stormorken	<i>STIM1</i>	AD	++/+++	N	Myopathy
<i>DIAPH1-RD</i>	<i>DIAPH1</i>	AD	++	↑	Deafness
Wiskott-Aldrich syndrome	<i>WAS (Xp11)</i>	Lig X	+++	↓	Skin, infections
Sitosterolemia	<i>ABCG5 / ABCG8</i>	AR	++	↑	CVD, xanthomas
	<i>HOXA11</i>	AD / AR	+++	N	Skeletal & BMF
<i>ATRUS</i>	<i>MECOM</i>	de novo	--	--	Skeletal & BMF
	<i>MYH9-RD</i>	<i>MYH9</i>	AD	+ /+++	↑
CAMT	<i>MPL</i>	AR	+++	N	BMF
<i>THPO-RT</i>	<i>THPO</i>	AD / AR	+ /+++	N	TP / BMF
<i>FPD/AML</i>	<i>RUNX1</i>	AD	++	N	Leukemia
<i>ANKRD26-RT</i>	<i>ANKRD26</i>	AD	++/+++	N	Leukemia
<i>ETV6-RT</i>	<i>ETV6</i>	AD	+ /++	N	Leukemia
<i>MPIG6B-RT</i>	<i>MPIG6B</i>	AR	++	↑	Myelofibrosis
<i>SRC-RD</i>	<i>SRC</i>	AD	++	↑	Myelofibrosis
<i>GFI1B-RT</i>	<i>GFI1B</i>	AD	+ /++	↑	Myelofibrosis
<i>TRPM7-RD</i>	<i>TRPM7</i>	AD	++	↑	Atrial fibrillation
Gray Platelet syndrome	<i>NBEAL2</i>	AR	++/+++	↑	Myelofibrosis

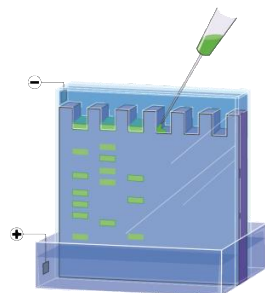
Genes discovered by HTS (>20)

Only IT (+/- bleeding) – **Syndromic** – **Predisposing forms**

Actualizado de Bastida JM et al. Semin Thromb Hemost. 2019; Bury L et al. J Clin Med. 2021

Diagnóstico de los TPC = reto

Fenotipo



Clínica

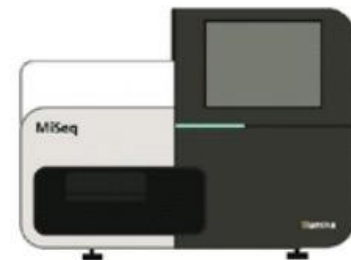
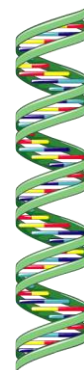
+ Pruebas de laboratorio

Múltiples pruebas

Menor a mayor complejidad

Estandarización – heterogeneidad – centros de referencia

Genotipo



Estudios moleculares

Gen candidato – Sanger

Secuenciación masiva (NGS)

Principales problemas de TPC en la consulta

Reto - dificultad diagnóstica

Principales problemas de TPC en la consulta

Reto - dificultad diagnóstica

Heterogeneidad (fenotipo – genotipo)

Fenocopias (fenotipos similares)

Pruebas de laboratorios complejas – poco estandarizadas – centros

Herencia recesiva, *de novo*, penetrancia incompleta

Descubrimiento en la edad adulta

Principales problemas de TPC en la consulta

Reto - dificultad diagnóstica

Heterogeneidad (fenotipo – genotipo)

Fenocopias (fenotipos similares)

Pruebas de laboratorios complejas – poco estandarizadas – centros

Herencia recesiva, *de novo*, penetrancia incompleta

Descubrimiento en la edad adulta

Consecuencias

Prevalencia desconocida (infradiagnosticados)

Consumo de recursos: (múltiples visitas, estudios, especialistas, desplazamientos)

Retraso diagnóstico (años)

Errores diagnósticos (adquiridas)

Tratamientos inapropiados (CC, esplenectomía...)

¿A quién y cómo debemos investigar un TPC?



Historia clínica

- Historia sangrado (ISTH-BAT) +/- trombocitopenia + EF + AF:



Sospecha TPC: trombocitopenia +/- sangrado

- **Edad comienzo y evolución:**

- precoz / larga historia (**cronicidad**)

- **Tendencia al sangrado (escalas sangrado):**

- Situaciones **desencadenantes** (cirugía...)
- Espontáneo – **Gravedad** (QoL – tto)
- **> esperado a cifra P** (trastorno de función)

- **Otros síntomas acompañantes:**

- Malformaciones → síndromes
- Predisposición otras enfermedades

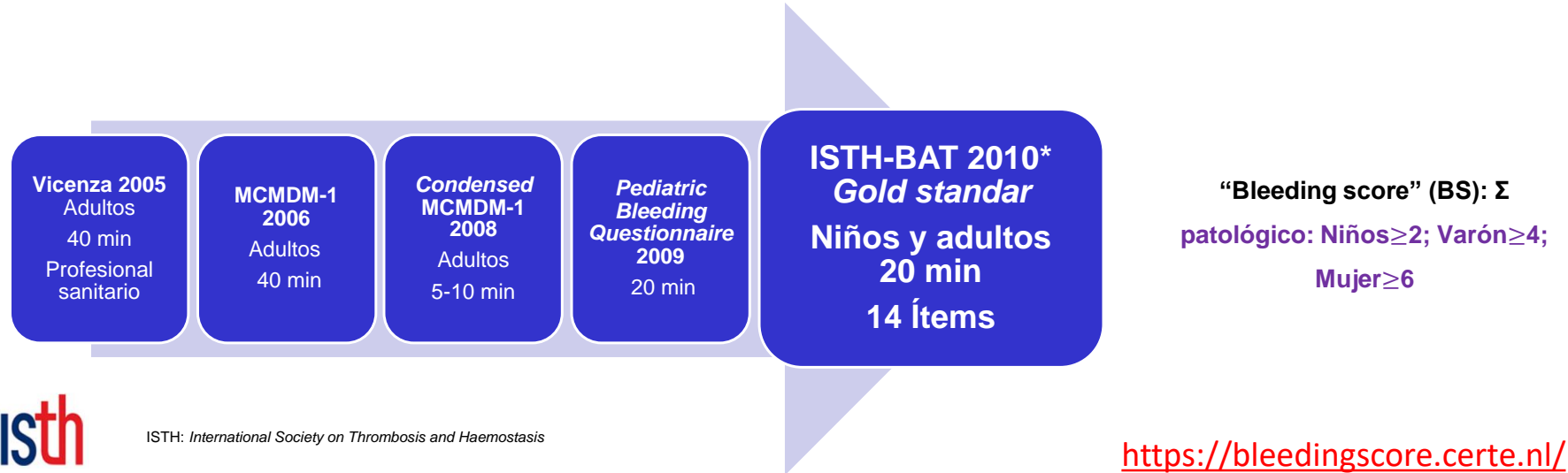
- **Falta de respuesta a tratamientos PTI (pediatría)**

Patología médica y fármacos

- Falsa trombocitopenia (EDTA)
- Trombocitopenia inducida fármacos (DITP)
- Alcohol, cafeína, ajos y cebollas, jengibre
- Infecciones (hepatotropas, VIH) / sepsis / CID
- Hiperesplenismo (cirrosis – hepatopatía crónica)
- Deficiencias de Vitamina K, C, B12
- Enfermedades autoinmunes
- Embarazo
- Síndrome mielodisplásico (unilínea) – Tumores sólidos (PTI para neoplásica) – infiltración MO
- HPN, MAT, PTT, SHU/SHUa, SAF, aplasia medular
- Fármacos: Heparina, Penicilina, Quinina, Rifampicina, Abciximab, Clorotiazida, Eptifibatide, sales de oro, quimioterápicos, antidepresivos...

Evaluación sangrado: *Bleeding Assessment Tools*

- Historia clínica → Subjetiva
- Entrevista estructurada / dirigida / uniforme / **estandarizada**
- Diferenciar entre **sangrado trivial vs patológico**
- **Identifica pacientes que requieren estudios funcionales y complejos**



ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

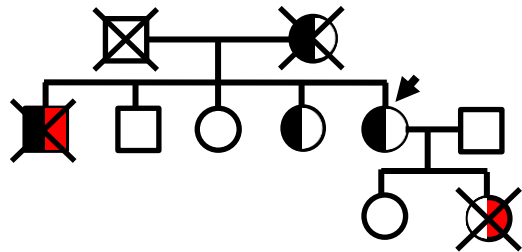
Historia familiar y otras manifestaciones sistémicas

- Sangrado +/- trombocitopenia:

- Su ausencia no es excluyente → formas recesivas / de novo / **adopciones**
- **Fundamental revisar objetivamente analíticas de familiares**

- **Árbol genealógico**

- Consanguinidad
- Patrón de herencia
- Estado de portadora (lig X)



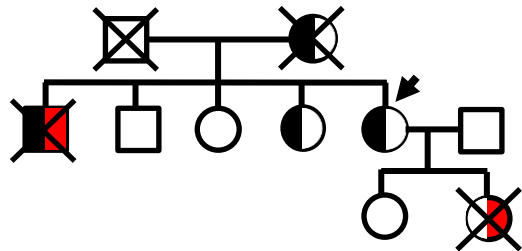
Historia familiar y otras manifestaciones sistémicas

- Sangrado +/- trombocitopenia:

- Su ausencia no es excluyente → formas recesivas / de novo / **adopciones**
- **Fundamental revisar objetivamente analíticas de familiares**

- **Árbol genealógico**

- Consanguinidad
- Patrón de herencia
- Estado de portadora (lig X)



- **Otras manifestaciones características a tener en cuenta:**

- **Malignidad (TP mod + VPM normal + AD)**

- Leucemia / SMD: *RUNX1, ANKRD26, ETV6*
- Mielofibrosis: *NBEAL2, GFI1B, SRC...*
- Fallo medular: *CAMT, THPO, MECOM*
- Tumores sólidos: *RUNX1, ETV6*

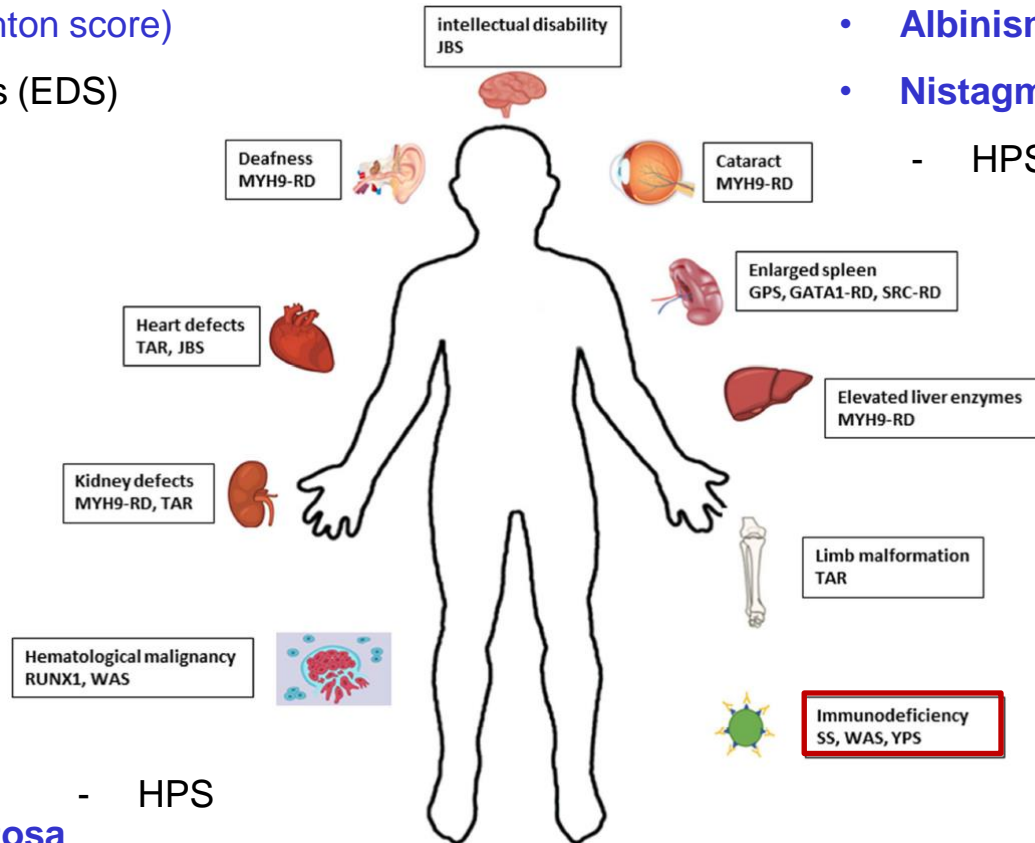
- **Manifestaciones sindrómicas:**

- Sordera, catarata, fallo renal – *MYH9-RD*
- Alteraciones cardiovasculares – sitosterolemia
- Eczema, infecciones... - **WAS**

Exploración física – hallazgos sugerentes

- **Hiperlaxitud** (Beighton score)

- Colagenopatías (EDS)



- **Albinismo oculocutáneo**

- **Nistagmus**

- HPS, CHS, GS

- **Fibrosis pulmonar**

- HPS

- **Colitis granulomatosa**

- **Xantomas**

- **Xantelasmas**

- STSL

¿Cuándo sospechar clínicamente un TPC?

Datos a favor

Trombocitopenia y/o sangrado de **larga evolución** (nacimiento)

Historia familiar y/o consanguinidad (sangrado / TP) – AD / AR / LigX

AF o personales de características **sindrómicas y/o manif. sistémicas típicas**

ISTH-BAT patológico o fenotipo hemorrágico moderado – grave o **desproporcionado a P**

Falta de respuesta a tratamiento PTI (pediatría)

Limitaciones

Trombocitopenia asintomática

Herencia recesiva
Variantes genéticas **de novo** (espontáneas)

Penetrancia incompleta

Adopciones

Descubrimiento en la **edad adulta**

Pruebas diagnósticas recomendadas: 1^{er} paso

- Historia sangrado (ISTH-BAT) +/- trombocitopenia + EF + AF:



Nivel 1: Identificación y cribado

- Hemograma y frotis
- Coagulación básica
- EVW / FXIII vs Factores 2^{ia}
- BQ, PFH, PCR
- Grupo sanguíneo

Todos centros

Fácil RBD y EVW

Adquiridas y fármacos



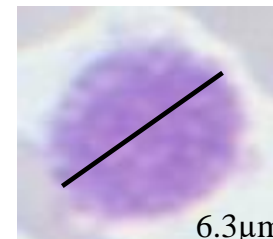
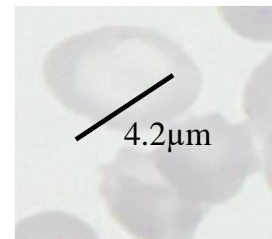
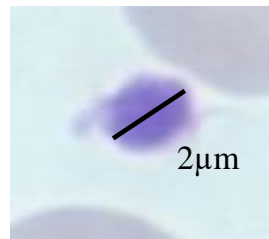


- **Alteraciones en otras células (+/- trombocitopenia) :**

- **Anemia microcítica + aumento de hematíes** → GATA1-RD
- VCM elevado → ETV6-RT, RUNX1-RT
- **Neutropenia** → HPS-2; HPS-10; GATA1-RD; WAS; DIAPH1-RD
- Eosinofilia → ARPC1B-RT
- Pancitopenia → CAMT; THPO-RT
- **Ferropenia** → gravedad del sangrado

- **Fracción de plaquetas inmadura (IPF):**

- PTI y/o TH vs Trombocitopenia central
- > en TH (macrotrombocitopenia) vs PTI
- No validado – puede ser de ayuda

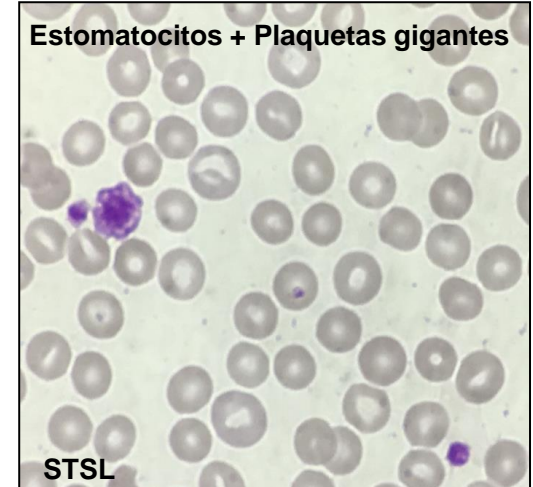
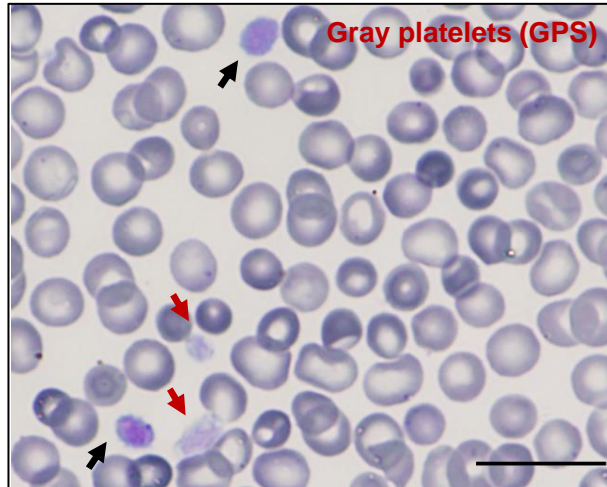
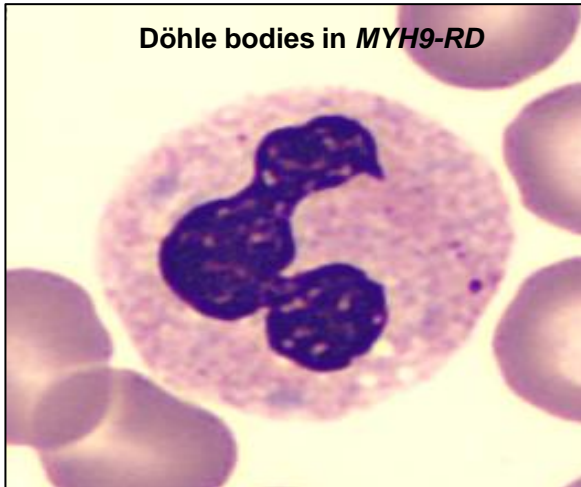
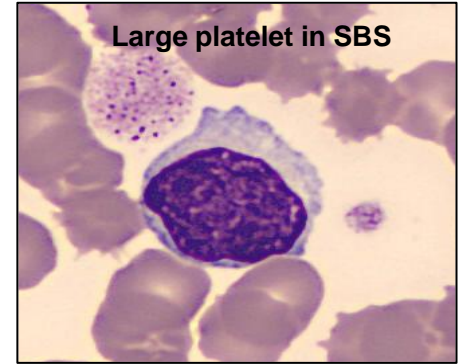
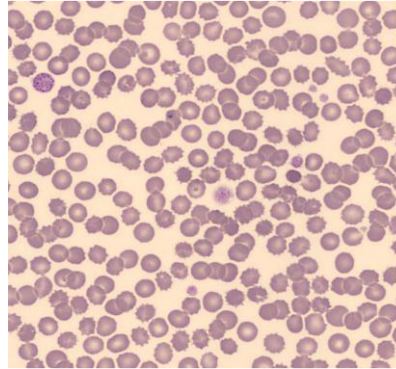


- **Volumen plaquetario medio (VPM) vs diámetro**

- >12.4 fL: S = 83 + E = 89%
- más preciso / no realizado de rutina

Frotis de sangre periférica (papel clave hematólogo)

- Evaluación de todas líneas celulares
- Alteraciones específicas (sugere[n]tes):
- Estudios de inmunofluorescencia:
 - Screening – confirmación de NGS
 - Estandarización



Pruebas diagnósticas recomendadas: 2º paso

- Historia sangrado (ISTH-BAT) +/- trombocitopenia + EF + AF:



Nivel 1: Identificación y cribado

- Hemograma y frotis
- Coagulación básica
- EVW / FXIII vs Factores 2^{ia}
- BQ, PFH, PCR
- Grupo sanguíneo

Todos centros
Fácil RBD y EVW
Adquiridas y fármacos



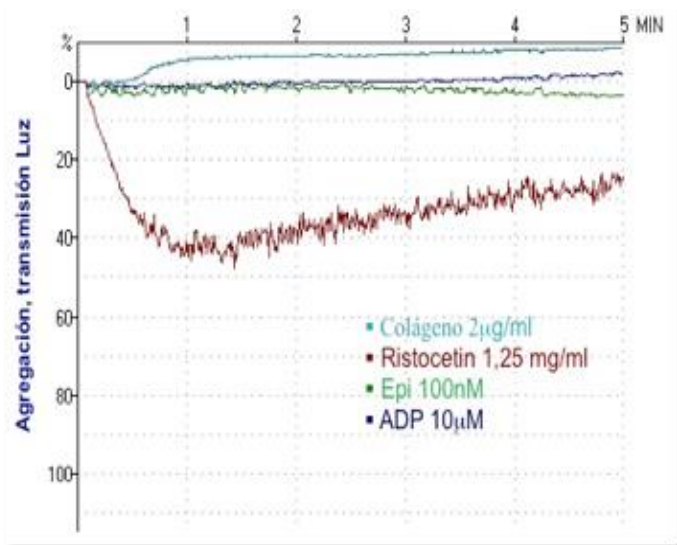
Nivel 2: Diagnóstico funcional (fenotipo)

- **Agregometría (LTA) (¿nivel 1?)**
- Citometría Flujo (CF)
- Microscopía electrónica
- Retracción coágulo
- Radioinmunoanálisis - WB
- Test globales hemostasia
- Fibrinólisis

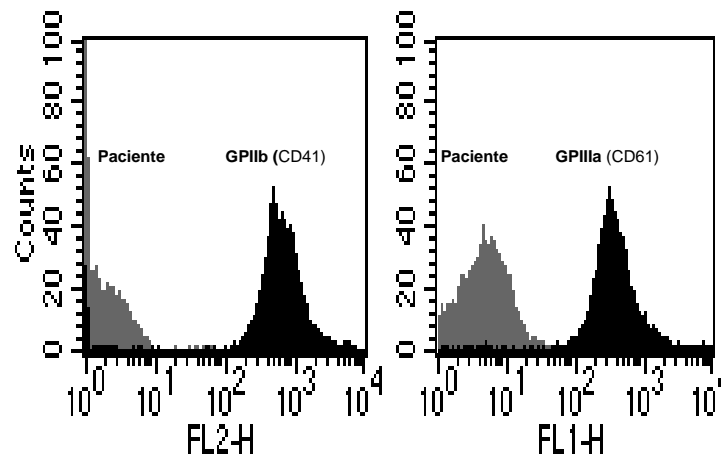
Centros especializados / desplazamiento paciente
volumen muestra / estandarización

Fenotipo plaquetario: LTA + CMF (ej de T. Glanzmann)

- **Light transmission Aggregometry (LTA)**
- **BS patológico y/o fenotipo moderado – grave**
 - diferentes agonistas (ISTH)
 - patrones específicos: SBS y TG



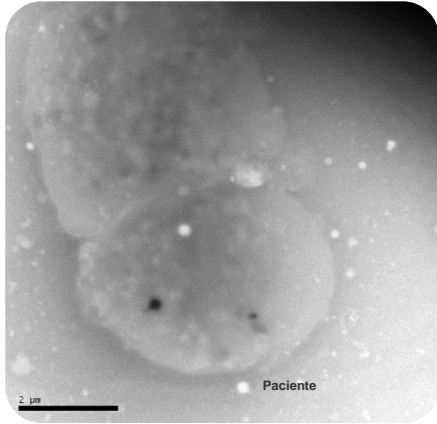
- **Tamaño y expresión de GP membrana:**
 - GPIb (CD42b), GPIX (CD42a) → SBS
 - GPIIb/IIIa (CD41) GPIIIa (CD61) → TG
- **Función (activación previa con agonistas):**
 - Gránulos densos (CD63) y alfa (CD62P)
 - Señalización intracelular y función procoagulante



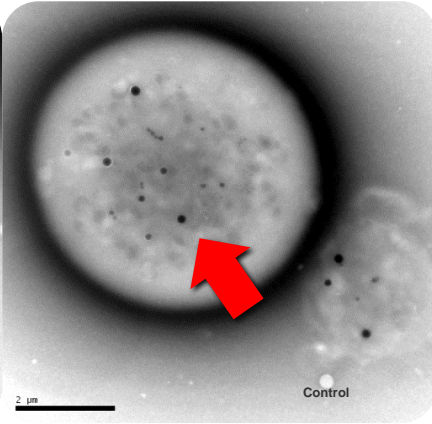
Disminución / ausencia de expresión de GPIIb y GPIIIa

ME = gránulos (alfa - densos) vs test globales - otros

Montaje completo: síndrome Hermansky-Pudlak

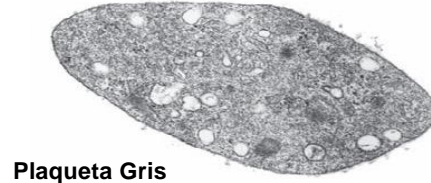
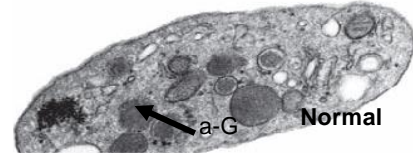


Whole Mount → Ausencia gránulos densos



Control sano

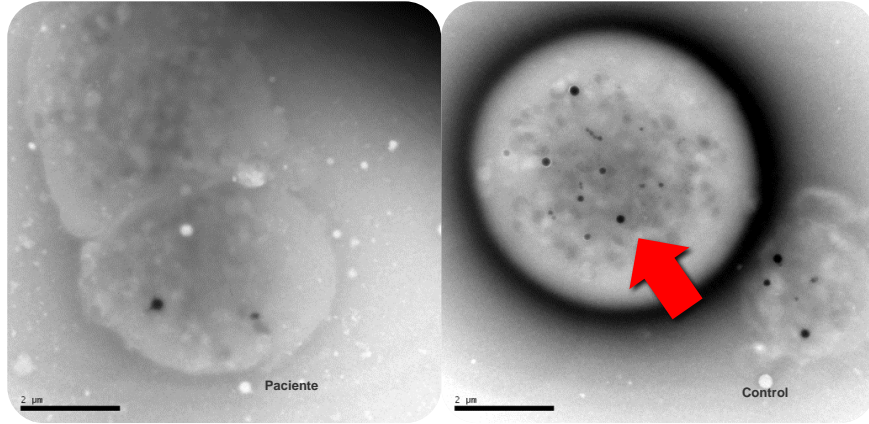
Fijación-sección fina:



Plaqueta Gris

ME = gránulos (alfa - densos) vs test globales - otros

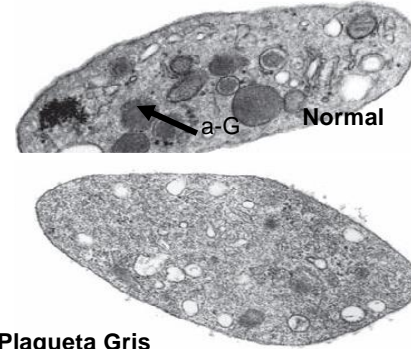
Montaje completo: síndrome Hermansky-Pudlak



Whole Mount → Ausencia gránulos densos

Control sano

Fijación-sección fina:



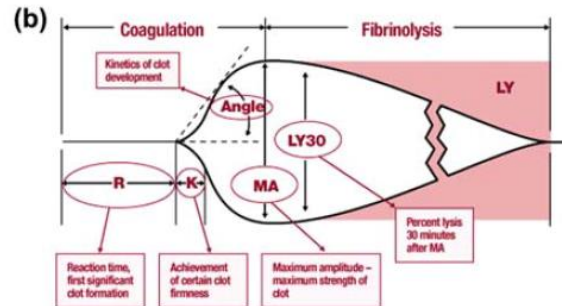
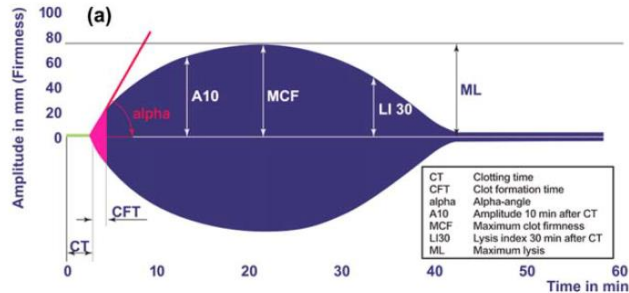
Plaqueta Gris

Isótopos

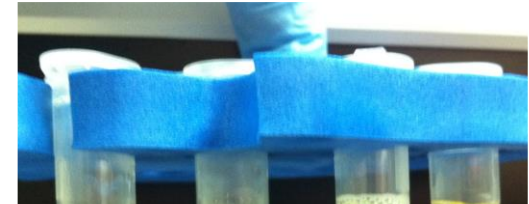


ELISA
HPLC
Mepacrina
5-HT

Gránulos
¹⁴Serotonina
Acreditación
Radioactividad



Retracción coágulo



Pruebas diagnósticas recomendadas: 3^{er} paso

- Historia sangrado (ISTH-BAT) +/- trombocitopenia + EF + AF:



Nivel 1: Identificación y cribado

- Hemograma y frotis
- Coagulación básica
- EVW / FXIII vs Factores 2^{ia}
- BQ, PFH, PCR
- Grupo sanguíneo

Todos centros
Fácil RBD y EVW
Adquiridas y fármacos

Nivel 2: Diagnóstico funcional (fenotipo)

- **Agregometría (LTA) (¿nivel 1?)**
- Citometría Flujo (CF)
- Microscopía electrónica
- Retracción coágulo
- Radioinmunoanálisis - WB
- Test globales hemostasia
- Fibrinólisis

Centros especializados / desplazamiento paciente
volumen muestra / estandarización

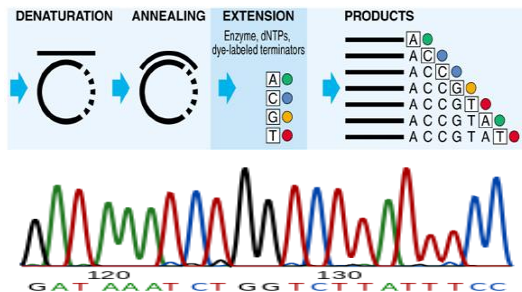
3: Confirmación (genotipo)

- Estudios investigación y ampliados
- **Estudios genéticos:**
 - Gen candidato / NGS



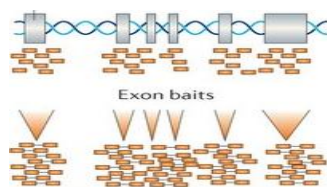
Diagnóstico molecular: secuenciación masiva (NGS)

PCR + Sanger = gen candidato



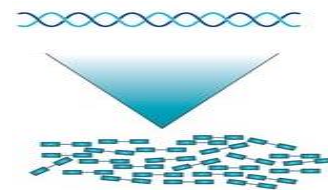
Secuenciación masiva (NGS)

Paneles genes / Exoma (WES)



R. codificantes = exones (1% genoma)

Genoma completo (WGS)



Intrones / exones / reguladoras

Pasado

Presente

Futuro

Confirmación
Co-segregación

Data and information
Analysis interpretation

Cost

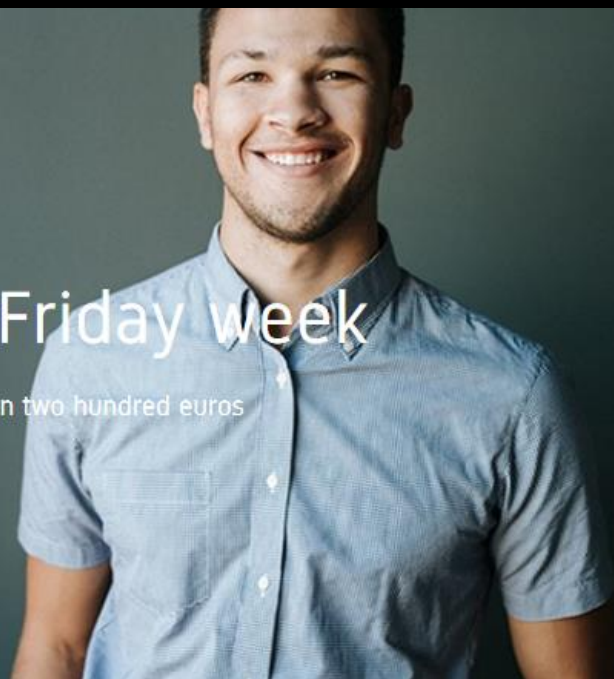
NGS: Next-generation sequencing; WES: Whole-exome sequencing; WGS: Whole-genome sequencing

Bastida JM et al. Semin Thromb Hemost. 2019; Downes K et al. J Thromb Haemost. 2020; Ver Donck F et al. J Thromb Haemost. 2020

Full DNA Analysis only €169 for Black Friday week

Be among the first people in the world to have your whole genome sequenced for less than two hundred euros

GET THE TEST →



¿Por qué necesito un diagnóstico molecular correcto?

Decisión clínica adecuada:

Diagnóstico preciso
Evitar terapias
inapropiadas

Cribado familiar
Consejo genético
Planificación
Selección donante



Tratamiento
específico
Pronóstico
Calidad de vida

Consumo de
recursos
Investigación
Medicina precision

¿Cómo ha cambiado la NGS el diagnóstico de TPC?

- 2008 – 2014 → Método de Sanger*
 - **Genes candidatos** (> fenotipo específico)
 - **Pacientes** (*propositus*) = **70**
 - Sangrado moderado / grave
 - Trombocitopenia prolongada
 - Fenotipo específico
 - **Diagnóstico molecular = 38% (n=27)**
 - **Sólo 7 tipos de TPC identificados:**
 - **GT** / HPS / CHS
 - **BSS** / CAMT / ANKRD26-RT / MYH9-RD

¿Cómo ha cambiado la NGS el diagnóstico de TPC?

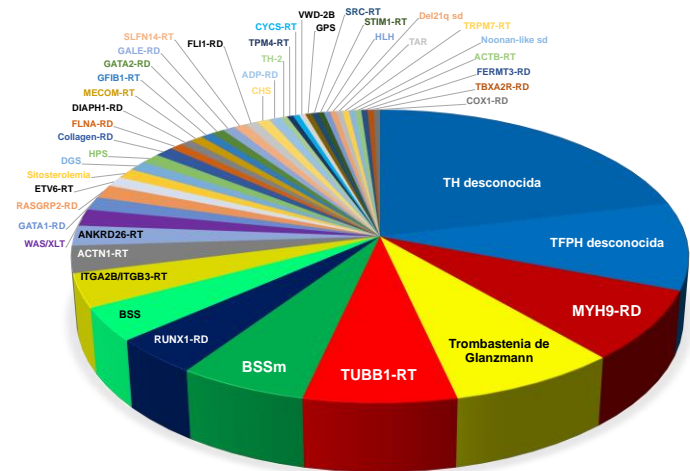
- 2008 – 2014 → Método de Sanger*

- **Genes candidatos** (> fenotipo específico)
- **Pacientes (*propositus*) = 70**
 - Sangrado moderado / grave
 - Trombocitopenia prolongada
 - Fenotipo específico
- **Diagnóstico molecular = 38% (n=27)**
- **Sólo 7 tipos de TPC identificados:**
 - GT / HPS / CHS
 - BSS / CAMT / ANKRD26-RT / MYH9-RD

- 2015 → Secuenciación masiva (NGS)**

- Panel de genes + WES = **69% (163 / 269)**
- Estudio prospectivo + clínica diaria

TPC = 43 (46 ≠ genes)



Retos vs limitaciones

Interpretación de **VUS** – ¿genes predisposición?

Hallazgos **incidentales** (cuidado pediatría)

¿A quién secuenciamos, cuándo, cómo, por qué?
¿Beneficio?

Necesidad de **Next Generation Phenotyping**
(mejor fenotipo – mejor genotipo)

Resultado negativo: ¿WGS? ¿Nanoporo? ¿Hasta
cuándo investigar? Fibrinólisis, Vasculares, Multifactorial (TFPI, grupo 0...)

GoldVariants project (GinTH – SSC – ISTH) – compartir datos



RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

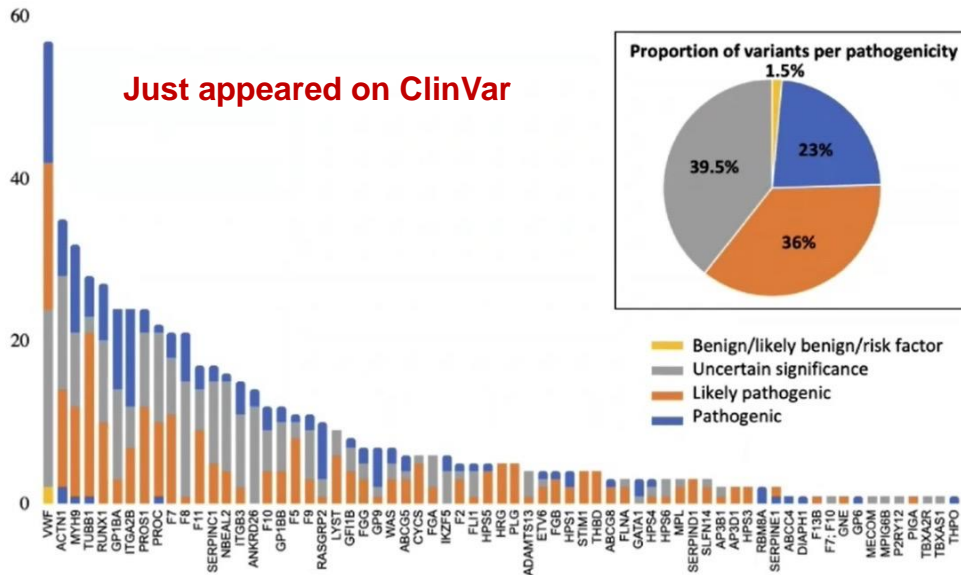
GoldVariants, a resource for sharing rare genetic variants detected in bleeding, thrombotic, and platelet disorders: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Genomics in Thrombosis and Hemostasis

Karyn Megy^{1,2} | Kate Downes^{1,2,3} | Marie-Christine Morel-Kopp^{4,5} | José M. Bastida⁶ | Shannon Brooks⁷ | Loredana Bury⁸ | Eva Leinoe⁹ | Keith Gomez¹⁰ | Neil V. Morgan¹¹ | Maha Othman^{12,13} | Willem H. Ouwehand^{1,2,3} | Juliana Perez Botero¹⁴ | José Rivera¹⁵ | Harald Schulze¹⁶ | David-Alexandre Tréguoët¹⁷ | Kathleen Freson¹⁸

- 30 expert centers / 14 countries



- 814 variants since July 2020
- Online interface vs batch upload



Desarrollo de registros nacionales e internacionales

- Registro nacional = RETPLAC



The screenshot shows the website of the Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH). The header includes the SETH logo and the text "Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia", along with the logo of the Fundación Española de Trombosis y Hemostasia (feth). A navigation menu is visible with options: INICIO, SETH (La Sociedad), FORMACIÓN (Becas y Cursos), INVESTIGACIÓN (Grupos de trabajo), CONGRESOS (Ponencias y Simposios), PUBLICACIONES (Biblioteca virtual), and GUÍAS CLÍNICAS (Nacionales Internacionales). The breadcrumb trail reads: Inicio > Investigación > Biología y Patología Hemorrágica > Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC). The main content area features a microscopic image of platelets with the GEAPC logo, the title "Registro Español de Trastornos Plaquetarios Congénitos (RETPLAC)", and the coordinators: José Rivera Pozo¹ and José María Bastida Bermejo².

SETH
Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

feth
Fundación Española de Trombosis y Hemostasia

INICIO ▼ **SETH** ▼ **FORMACIÓN** ▼ **INVESTIGACIÓN** ▼ **CONGRESOS** ▼ **PUBLICACIONES** ▼ **GUÍAS CLÍNICAS**
La Sociedad Becas y Cursos Grupos de trabajo Ponencias y Simposios Biblioteca virtual Nacionales Internacionales

Inicio > Investigación > Biología y Patología Hemorrágica > Grupo Español de Alteraciones Plaquetarias Congénitas (GEAPC)

 **GEAPC**

Registro Español de Trastornos Plaquetarios Congénitos (RETPLAC)

Coordinadores: José Rivera Pozo¹ y José María Bastida Bermejo²

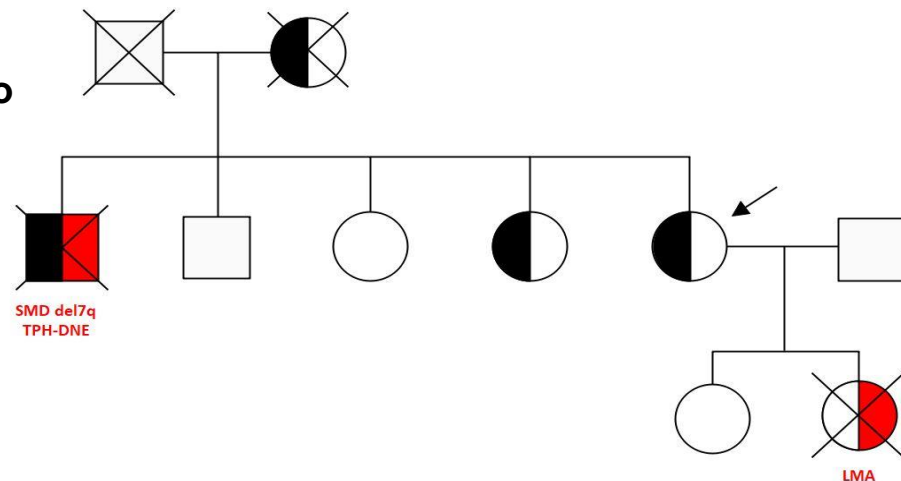
<https://seth.es/index.php/investigacion/biologia-y-patologia-hemorragica/grupo-espanol-de-alteraciones-plaquetarias-congenitas-geap.html>

Casos clínicos

- **Caso 1: AP trombocitopenia crónica**
 - Mujer de 56 años
 - P=90.000
 - Sangrado leve

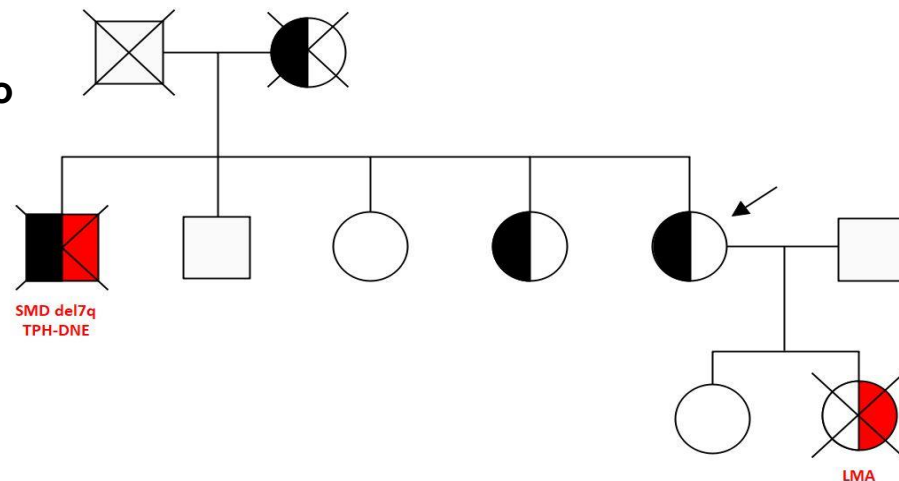
Trastorno plaquetario congénito con predisposición

- Mujer, 56 años
- Menorragia + hematomas + partos sin sangrado
- ISTH-BAT = 3 (no patológico)
- P = $90 \times 10^9/L$ y VPM normal
- Frotis → sin dismorfias
- **Historia familiar:**



Trastorno plaquetario congénito con predisposición

- Mujer, 56 años
- Menorragia + hematomas + partos sin sangrado
- ISTH-BAT = 3 (no patológico)
- P = $90 \times 10^9/L$ y VPM normal
- Frotis → sin dismorfias
- **Historia familiar:**
- **Diagnóstico molecular NGS:**



**Trastorno plaquetario congénito
con predisposición a LMA
(FPD/AML)**

***RUNX1*, exón 6, p.Thr196Ala**

Selección donante para HSCT

Consejo genético

Trombocitopenias congénitas con predisposición neoplásica en España

1357 Inherited Thrombocytopenias Predisposing to Hematologic Neoplasms. Experience of the Spanish Group for Inherited Platelet Disorders (GEAPC)

Program: Oral and Poster Abstracts

Session: 509. Bone Marrow Failure and Cancer Predisposition Syndromes: Congenital: Poster I

Hematology Disease Topics & Pathways:

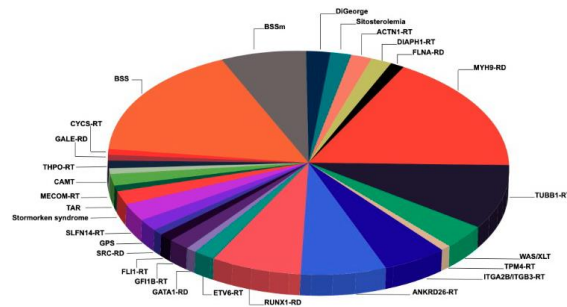
Research, Bleeding and Clotting, bleeding disorders, Acquired Marrow Failure Syndromes, epidemiology, Bone Marrow Failure Syndromes, Inherited Marrow Failure Syndromes, Clinical Research, platelet disorders, Genetic Disorders, hematopoiesis, Diseases, thrombocytopenias, Biological Processes

Saturday, December 9, 2023, 5:30 PM-7:30 PM

Jose Maria Bastida, MD, PhD^{1*}, Ana Mar-Án-Qu-Ález^{2*}, Ana Zamora^{2*}, María Rocio Benito Sanchez, PhD^{1*}, Agust-Án Rodríguez Alen^{3*}, Teresa Sevivas^{4*}, Pedro Luis G-Ámez-Gonz-Ález^{2*}, Lorena D-Áaz-Ajenjo^{1*}, Nora Butta, PhD^{5*}, Rosa M. Campos^{6*}, Paola Escribano^{7*}, Jorge Huertas-Aragoneses^{8*}, Monica Lopez-Duarte^{9*}, Antonio Le-Án^{10*}, Angela Mompel^{11*}, Raquel De O-Ázta Navarrete, MD^{12*}, Irene Pel-Áez-Pleguezuelos^{13*}, Fernando Jes-Ás Ramos-Ortega, MD^{14*}, Elena Sebastian^{15*}, Claudia Serrano^{16*}, Cristina Sierra-Aisa^{17*}, Pablo Velasco, MD^{18*}, Laura Murillo^{18*}, Rosa Vidal-Laso^{19*}, Meritxell Nomdedeu, MD^{20*}, Jordi Esteve Reyner, MD^{21*}, Jes-Ás Mar-Áa Hern-Ández-Rivas, PhD^{22*}, Jose Rivera Pozo, PhD^{2*} and Maria Luisa Lozano, MD, PhD^{23*}

- TP y sangrado leve/moderado
- VPM = normal
- Test funci3n plaquetaria inespecífico (ADP / Col)
- CMF = GPIa (RUNX1-RD)
- Herencia autos3mica dominante
- Neoplasia (2º hit):

25.5% of cases



Clinical characteristics	RUNX1-RT = 30 (17 families)	ETV6-RT = 7 (4 families)	ANKR26-RT = 16 (5 families)
Thrombocytopenia (TP)	27 (90%)	7 (100%)	16 (100%)
Bleeding (ISTH-BAT)	2 (0 – 12)	0 (0 – 4)	1,5 (0 12)
Malignancy	10 (33%) AML: 4 (40%) MDS: 6 (60%) Median age: 48 y (35 - 78)	1 (14%) ALL: 1 (100%) Median age: 12 y	3 (19%) MDS: 1 (33%) AAL: 1 (33%) Solid: 1 (33%) Median age: 53 y (25 - 81)
Other clinical findings	6 (20%) dermatological disorders Eczema and/or atopic dermatitis	-	-
Family history of TP	9 families (53%)	4 families (100%)	5 families (100%)
Family history of malignancy	9 families (53%)	2 families (50%)	2 families (40%)
Bleeding (ISTH-BAT)	2 (0 – 12)	0 (0 – 4)	1,5 (0 12)
Impaired aggregometry	n = 14 patients studied 13 (93%) mainly Col 2µg/ml	n = 2 patients studied 2 (100%) at least one agonist	n = 11 patients studied 5 (45%) at least one agonist
Impaired flow cytometry	n = 14 patients studied GPIa = 11 (80%) α and δ granules secretion = 8 (57%)	n = 2 patients studied α and δ granules secretion = 2 (100%)	n = 11 patients studied α and δ granules secretion = 5 (45%)

¿Se simplifica el manejo del paciente con TPC?

- Si paciente con TP leve +/- sangrado leve AD y/o trombocitopenia leve
- Sin historia de hemopatía:
 - Hallazgos en *RUNX1*, *ANKRD26* o *ETV6* ¿Qué implicaciones (éticas) tiene?
 - ¿Qué riesgo individualizado hay de leucemia?
 - ¿Existe un tratamiento preventivo?
 - ¿Estudio en niños?
 - **Sobreinterpretación / o no interpretación adecuada de resultados**
 - **Puede provocar más trastorno que el propio trombocitopenia / sangrado**
 - **¿Frustración, depresión?**
- **Importancia del CI y decidir si investigar o conocer esa información**



Casos clínicos

- **Caso 1: AP trombocitopenia crónica**

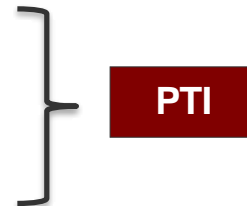
- Mujer de 56 años
- P=90.000 + sangrado + AF de neoplasia
- **RUNX1-RD**

- **Caso 2: Pediatría – PTI refractaria**

- Varón de 5 años
- **Trombocitopenia grave + sangrado**
- **Refractariedad tratamientos**

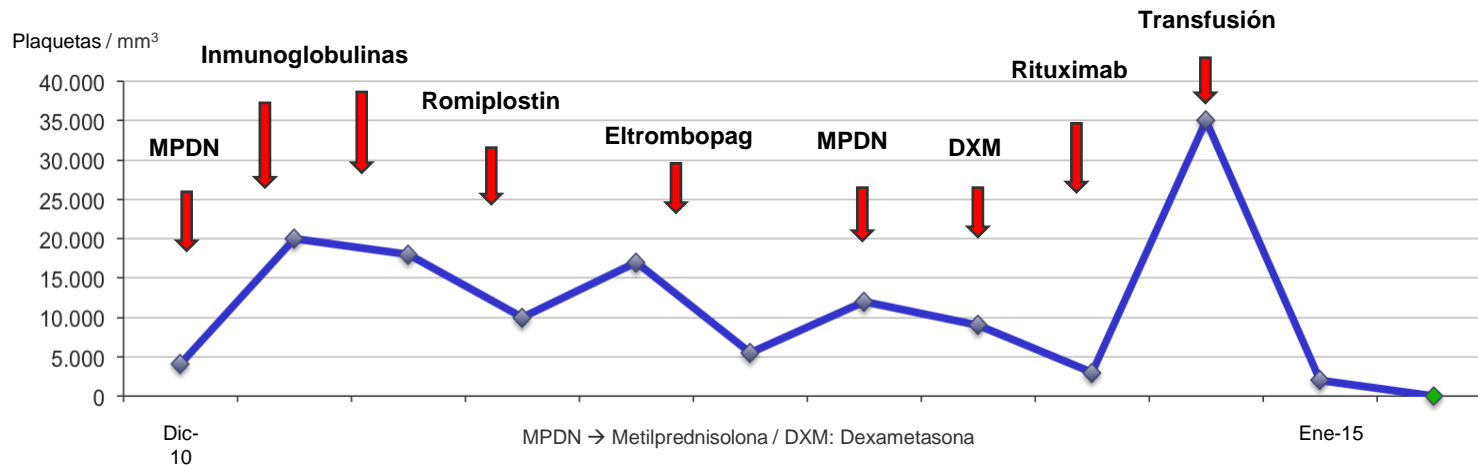
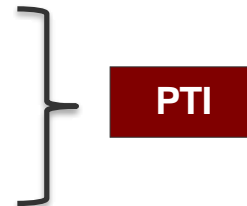
Trombocitopenia grave vs PTI

- Varón **5 años**, caucásico, **epistaxis** → **shock hipovolémico (UCI)**
- **P<20.000 / mm³; VPM:16 fL; Frotis: megatrombocitos**
- **Medulograma / CMF / Cariotipo / Molecular** → **normal**



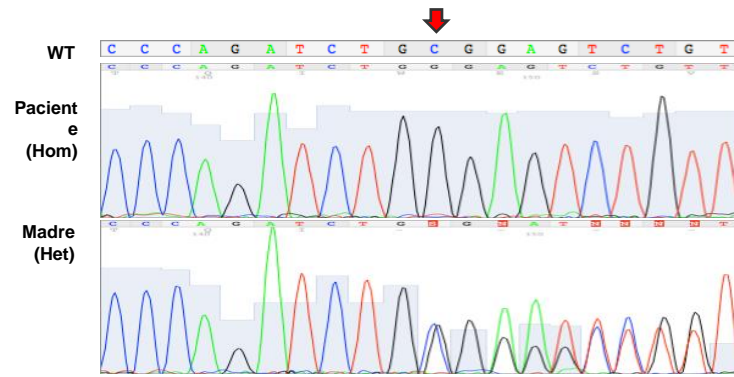
Trombocitopenia grave vs PTI

- Varón **5 años**, caucásico, **epistaxis** → shock hipovolémico (UCI)
- **P<20.000 / mm³**; **VPM:16 fL**; Frotis: **megatrombocitos**
- **Medulograma / CMF / Cariotipo / Molecular** → normal



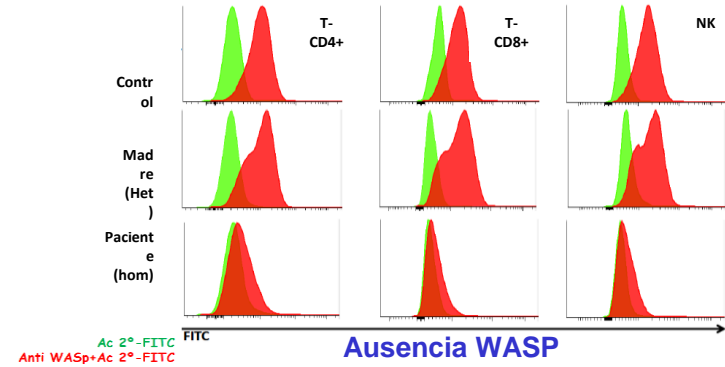
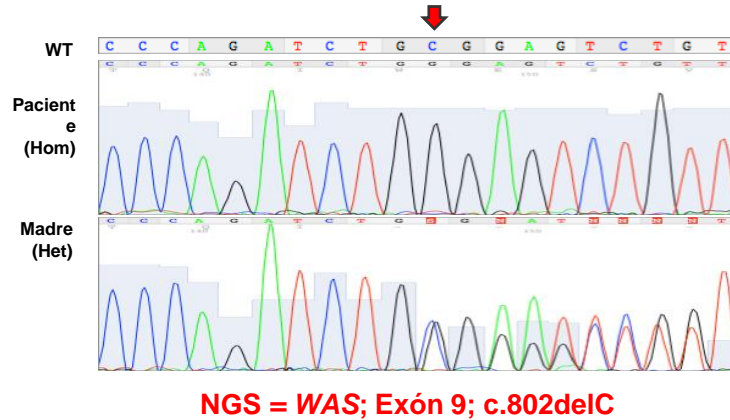
Refractariedad a 6 líneas de tratamiento de PTI

Síndrome Wiskott-Aldrich

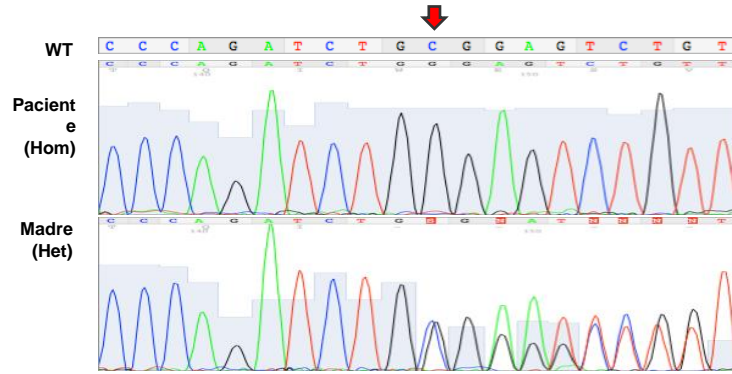


NGS = WAS; Exón 9; c.802delC

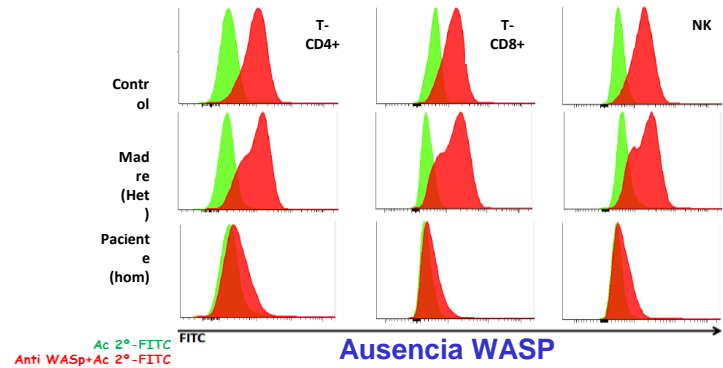
Síndrome Wiskott-Aldrich



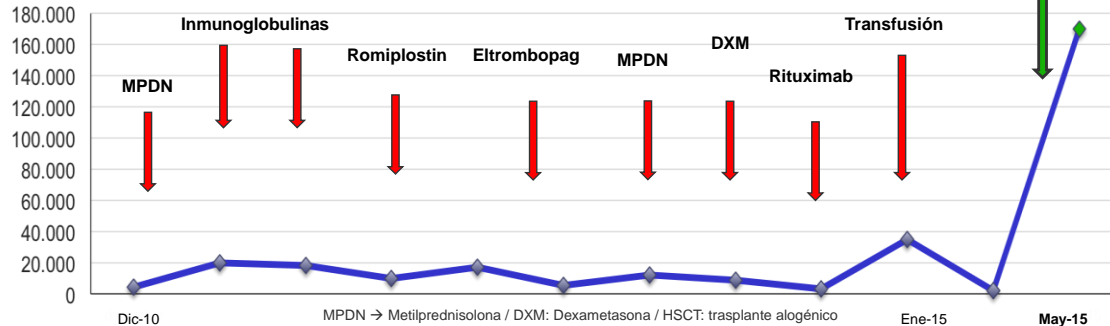
Síndrome Wiskott-Aldrich



NGS = WAS; Exón 9; c.802delC



Plaquetas / mm³



Casos clínicos

- **Caso 1: AP trombocitopenia crónica**
 - Mujer de 56 años
 - P=90.000 + sangrado + AF de neoplasia
 - **RUNX1-RD**
- **Caso 2: Pediatría – PTI refractaria**
 - Varón de 5 años
 - PTI multi-refractaria
 - **Síndrome Wiskott-Aldrich**
- **Caso 3: Ginecología - hematoma vaginal**
 - Mujer de 39 años
 - **Hematoma vaginal** tras parto no traumático
 - P=195x10⁹/L + hemostasia secundaria N

Hematoma vaginal post-parto espontáneo

- Mujer 39 años + parto no traumático:



- Historia hemorrágica: ISTH – BAT (6)
- Hematomas, metrorragia, HPP con Tx CH
- No AF de sangrado

- Hemograma → Hb = 10,2 g/dL
- Cr + PFH + ferropenia + PCR = normal
- Coagulación: normal

- PFA100 Col-ADP / Col-EPI = normales
- FVW y FXIII → Normales
- Dosificación factores ambas vías = normal

¿pista? – historia dirigida - meniscopatía

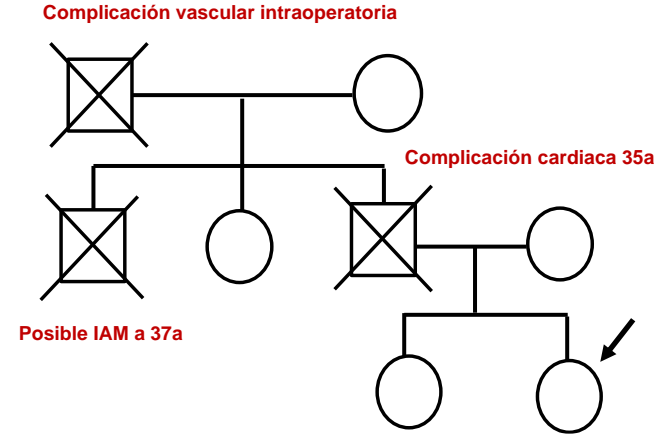


¿pista? – historia dirigida - meniscopatía



Ehlers-Danlos tipo vascular / no olvidar

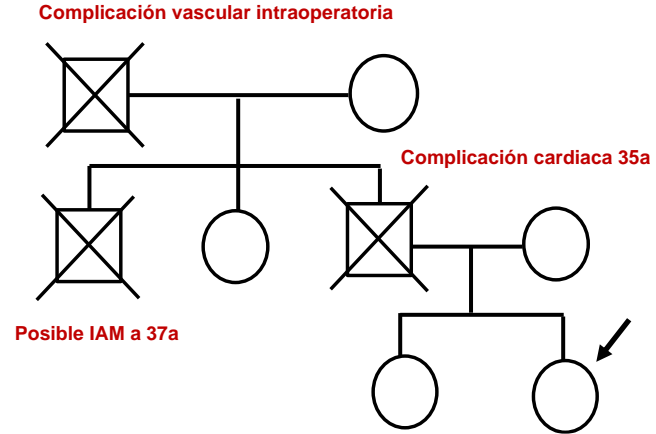
- **Mujer 39 años**
- **Hematoma vaginal post-parto**
 - No traumático
- **Hematomas y metrorragia (ISTH – BAT = 6)**
- **Rotura menisco y ligamento LI bilateral**
 - “mala pisada”



Ehlers-Danlos tipo vascular / no olvidar

- **Mujer 39 años**
- **Hematoma vaginal post-parto**
 - No traumático
- **Hematomas y metrorragia (ISTH – BAT = 6)**
- **Rotura menisco y ligamento LI bilateral**
 - “mala pisada”

- **NGS:** heterocigosis exón 27 en **COL3A1**
- NM_000090.3
- c.1889G>A; p.Gly630Glu
- VUS + segregación compatible = LPV
- **Ehlers-Danlos tipo vascular**



- **Aneurisma (2,6 mm) en A. comunicante anterior**

Casos clínicos

- **Caso 1: AP trombocitopenia crónica**

- Mujer de 56 años
- P=90.000 + sangrado + AF de neoplasia
- **RUNX1-RD**

- **Caso 3: Ginecología - hematoma vaginal**

- Mujer de 39 años
- Hematoma vaginal tras parto no traumático
- **Síndrome de Ehlers-Danlos**

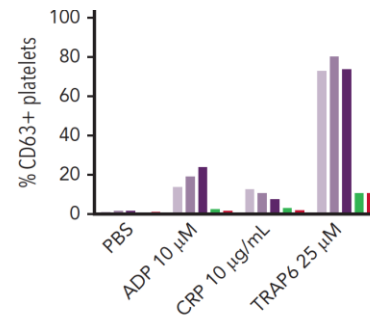
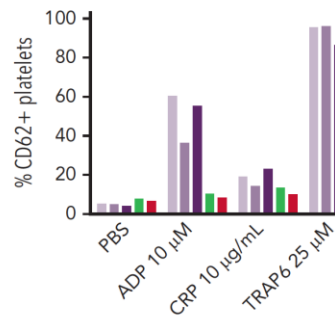
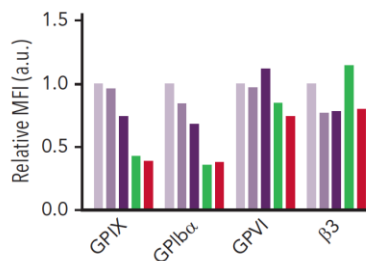
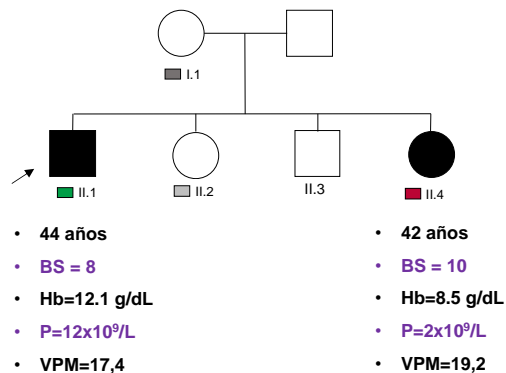
- **Caso 2: Pediatría – PTI refractaria**

- Varón de 5 años
- PTI multi-refractaria
- **Síndrome Wiskott-Aldrich**

- **Caso 4: Hematología – TP + clínica asociada**

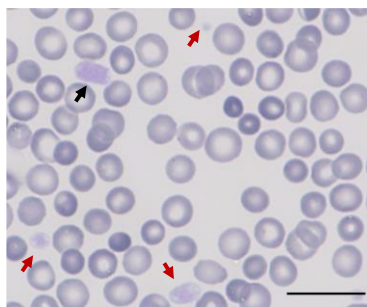
- Varón 44 años
- P=12.000 + sangrado
- Retraso lenguaje + prolapso válvula mitral

TP grave + sangrado + síndrome = **GALE** - RD



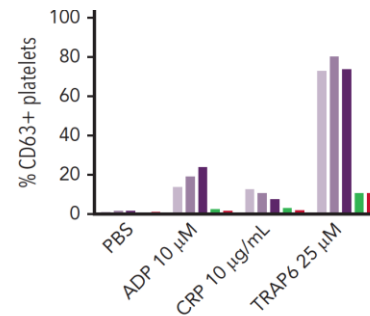
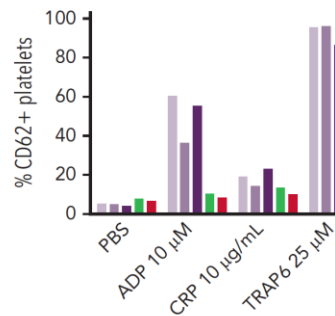
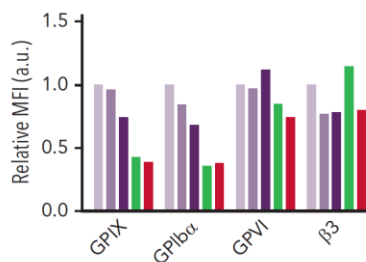
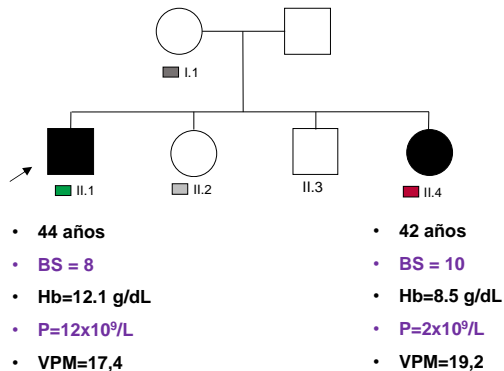
Retraso psicomotor + insuficiencia mitral + bilirrubina

A. F1 - II.1



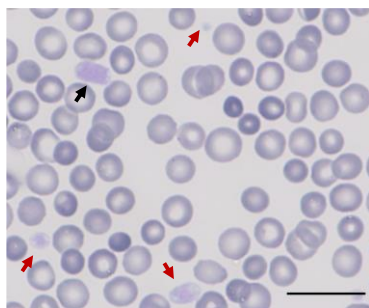
Normal: 2% / Enlarged: 14%
Giant: 30%
Grey: 54%

TP grave + sangrado + síndrome = **GALE** - RD



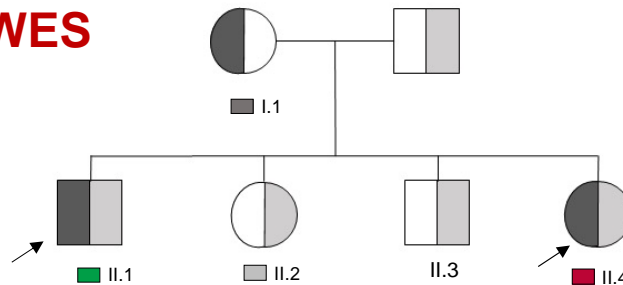
Retraso psicomotor + insuficiencia mitral **T** bilirrubina

A. F1 - II.1



Normal: 2% / Enlarged: 14%
Giant: 30%
Grey: 54%

WES



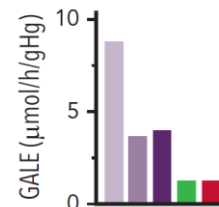
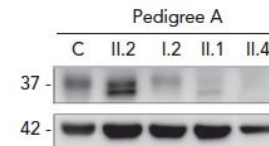
■ **GALE: c.230_231insTGTT; p.Lys78Val fs32***

Exon 3. **Pathogenic**

■ **GALE: c.449C>T; p.Thr150Met**

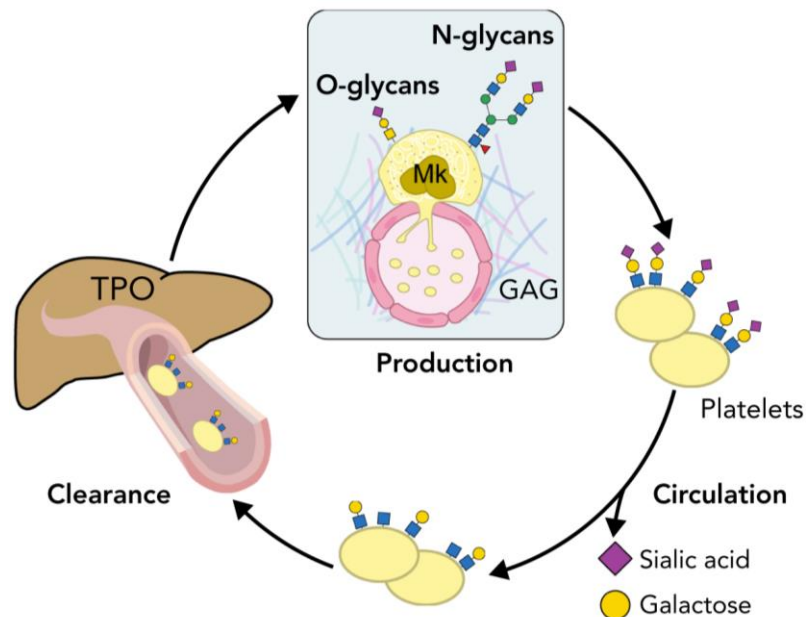
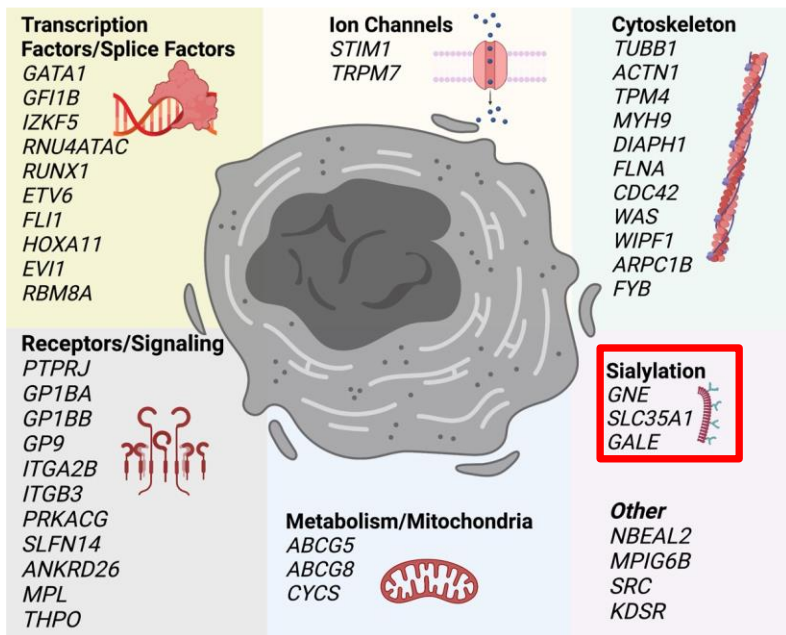
Exon 5. **Pathogenic**

T niveles **GALE** & actividad enzimática



¿Impacto de la glicosilación en Plaquetas y MKpoyesis?

- **Glycosylation** → complex post-translational modifications (N-linked / O-linked)
- **Mutations affecting glycosylation / sialylation** → abnormal platelet production / function
- **The role of platelet glycosylation has not been rigorously explored**



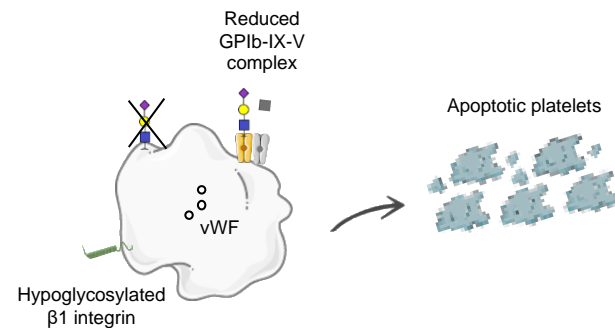
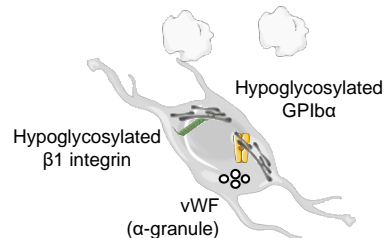
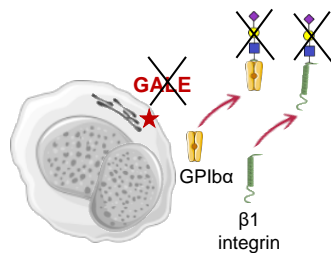
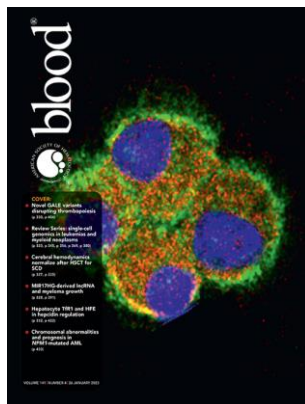
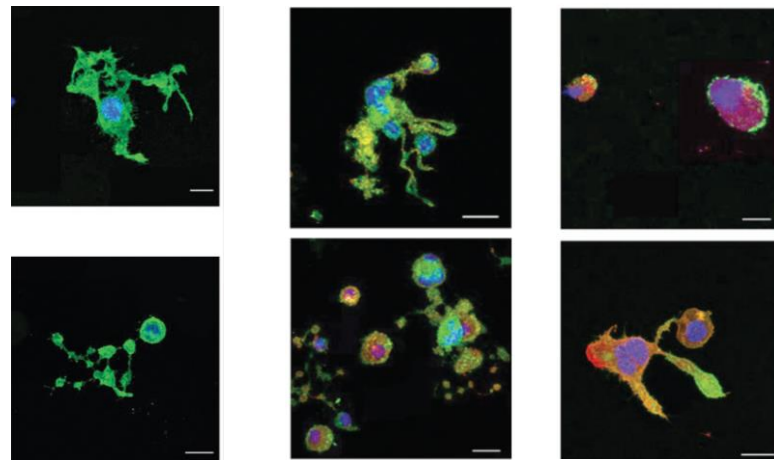
Nuevo mecanismo: alt glicosilación & formación pro-plaquetas



PLATELETS AND THROMBOPOIESIS

Novel variants in *GALE* cause syndromic macrothrombocytopenia by disrupting glycosylation and thrombopoiesis

Ana Marin-Quílez,^{1,*} Christian Andrea Di Buduo,^{2,*} Lorena Díaz-Ajenjo,¹ Vittorio Abbonante,^{2,3} Elena Vuelta,¹ Paolo Maria Soprano,² Cristina Miguel-García,¹ Sandra Santos-Mínguez,¹ Inmaculada Serramito-Gómez,¹ Pedro Ruiz-Sala,⁴ María Jesús Peñarubia,⁵ Emilia Pardal,⁶ Jesús María Hernández-Rivas,^{1,7} José Ramón González-Porras,⁷ Ignacio García-Tuñón,^{1,8} Rocío Benito,^{9,†} José Rivera,^{9,†} Alessandra Balduini,^{2,10,†} and José María Bastida^{7,†,‡}



Take home messages

- **Diagnóstico integrado** → centros de referencia
 - **Clave sospecha** (historia + escalas sangrado + frotis)
 - **Diagnóstico molecular por NGS** → salto de calidad – mejora en el diagnóstico
 - **Primeros pasos** del algoritmo
 - Unificar – estandarizar
 - **Equipos multidisciplinares** / clasificación de variantes / interpretación
 - Consentimiento informado – ética
 - **Investigación** básica – traslacional – clínica – epidemiológica
 - Colaboración nacional vs internacional
- **Registro de pacientes** (RETPLAC): nacional / internacional
- **No avances importantes en el tratamiento** en el momento actual

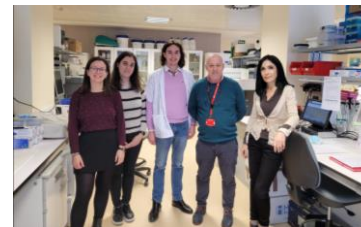
Agradecimientos



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

Prof. ssa.
A Balduini
& C Di Buduo

Labs 12 - 17
CIC - IBSAL



PI 17/01966 / 20/00926



IBY 17/00006

P. López Borrasca 2019

Ayuda GT 2020; 2021;
2022; 2023



jmbastida@saludcastillayleon.es



@JMBastidaB



MUTUA MADRILEÑA

AP172142019



GRS 1647/A/17 & GRS 2061/A/19