



## Síndrome de Bernard-Soulier

### Bernard-Soulier syndrome.

Mabel Dahiana Roldán-Tabares,<sup>1</sup> Laura Herrera-Almanza,<sup>1</sup> María Camila Thowinson-Hernández,<sup>1</sup> Lina María Martínez-Sánchez<sup>2</sup>

#### Resumen

El síndrome de Bernard-Soulier ocupa el séptimo lugar entre los trastornos de la coagulación más comunes y es una enfermedad poco frecuente de carácter genético, que se distingue por disfunción o ausencia del complejo plaquetario glicoproteína Ib-IX-V, que es el principal receptor del factor de von Willebrand, importante en la adhesión plaquetaria al subendotelio. Su incidencia puede llegar a ser de más de un caso por millón porque a menudo es mal diagnosticado si el paciente no manifiesta los datos clínicos típicos o si no hay resultados de laboratorio concluyentes. Los pacientes manifiestan macrotrombocitopenia con recuentos de plaquetas variables, además de prolongación del tiempo de coagulación. A la fecha se han descrito más de 100 mutaciones relacionadas con los componentes del complejo plaquetario, la manifestación de la enfermedad puede llegar a ser muy heterogénea incluso en pacientes que tengan una mutación idéntica.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Bernard-Soulier; trastornos de las plaquetas sanguíneas; hemorragia.

#### Abstract

The Bernard-Soulier syndrome ranked seventh among the most common coagulation disorders; it is a rare genetic disease, characterized by dysfunction or absence of the glycoprotein Ib-IX-V platelet complex, which is the main receptor of von Willebrand factor, important in platelet adhesion to the subendothelium. Its incidence can be more than 1 per 1 million because it is often misdiagnosed if the patient does not present with the typical clinic or if there are no conclusive laboratory results. The syndrome presents macrothrombocytopenia with variable platelet counts as well as prolongation of the coagulation time. To date, more than 100 mutations related to the components of the platelet complex have been described, the presentation of the disease can become very heterogeneous even in patients who have an identical mutation.

**KEYWORDS:** Bernard-Soulier syndrome; Blood platelet disorders; Hemorrhage.

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina.

<sup>2</sup> Bacterióloga, especialista en Hematología, Magíster en Educación.

Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

**Recibido:** 23 de octubre 2018

**Aceptado:** 15 de enero 2019

#### Correspondencia

Mabel Dahiana Roldán Tabares  
mabel.roldan@upb.edu.co

#### Este artículo debe citarse como

Roldán-Tabares MD, Herrera-Almanza L, Thowinson-Hernández MC, Martínez-Sánchez LM. Síndrome de Bernard-Soulier. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):713-720.

<https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.2657>

## ANTECEDENTES

El síndrome de Bernard-Soulier ocupa el séptimo lugar entre los trastornos de la coagulación más comunes; es una enfermedad poco frecuente de carácter autosómico recesivo, aunque tiene una variante que parece ser dominante.<sup>1</sup> En el síndrome de Bernard-Soulier existe disfunción o ausencia del complejo de glicoproteína (GP) Ib-IX-V, que es el principal receptor del factor de von Willebrand, importante en la adhesión plaquetaria al subendotelio.<sup>2-4</sup> El complejo de glicoproteína Ib-IX-V está formado por cuatro péptidos: GPIba, GPIb $\beta$ , GPIX y GPV, que provienen de genes diferentes que pueden sufrir mutaciones.<sup>5</sup>

Debido a la disfunción de ese receptor, este síndrome se distingue por la existencia de macroplaquetas, trombocitopenia y disfunción plaquetaria, lo que genera sangrado manifestado desde hematomas con facilidad y hemorragias severas durante cirugías.<sup>2,4</sup> En pacientes heterocigotos, el síndrome de Bernard-Soulier se asocia con macrotrombocitopenia con síntomas leves o sin síntomas y función plaquetaria normal.<sup>6</sup>

El síndrome de Bernard-Soulier se ha reportado casi exclusivamente en la descendencia de padres consanguíneos; en Europa, América del Norte y Japón la prevalencia se estima en menos de uno por 1,000,000.<sup>7-10</sup> Afrasiabi y su grupo estimaron una prevalencia aproximada de 1:600,000 en población iraní.<sup>11</sup>

La incidencia de este síndrome puede llegar a ser más de uno por 1,000,000 porque a menudo es mal diagnosticado si el paciente no manifiesta los datos clínicos típicos o si no hay resultados de laboratorio concluyentes.<sup>12</sup>

## Fisiopatología

El síndrome de Bernard-Soulier como trastorno de la función plaquetaria se debe a defectos

cuantitativos o cualitativos del complejo GPIb-IX-V, un receptor de plaquetas para el factor von Willebrand, importante para la adhesión de plaquetas al sitio de lesión vascular.<sup>13</sup>

Este síndrome es causado por mutaciones que impiden la formación del complejo a través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi alterando la expresión del receptor en las plaquetas.<sup>12</sup> Cuando el receptor muta crea una serie de alteraciones que no permiten que el dominio N-terminal de GPIba (que corresponde al sitio de unión para múltiples proteínas de adhesión, factores de la coagulación y receptores) se una al factor von Willebrand y se atrapen las plaquetas en el sitio de la lesión, afectando principalmente la hemostasia primaria, además de la capacidad de la trombina para activar las plaquetas.<sup>14,15</sup> En estos casos cuando se estimula con ristocetina *in vitro* se observa que hay bajo conteo de plaquetas, aglutinación alterada y plaquetas gigantes.<sup>16</sup>

En contraste con estas variantes de pérdida de función, un subtipo especial de síndrome de Bernard-Soulier conocido como la variante de Bolzano se caracteriza porque el complejo GPIb-IX-V está presente en la superficie de las plaquetas en cantidades normales, pero el receptor no puede unirse al factor von Willebrand debido a la mutación de Ala 156 a Val en GPIba.<sup>17</sup>

## Manifestaciones clínicas y complicaciones

El síndrome de Bernard-Soulier se distingue por macrotrombocitopenia con recuentos de plaquetas que pueden variar de 20 a 140 x 10<sup>9</sup>, además de prolongación del tiempo de coagulación.<sup>7</sup> La mayoría de los casos suelen ser descritos en la niñez, periodo en que la enfermedad se manifiesta con hemorragias gingivales, púrpuras y hematomas, los pacientes también pueden tener hematuria y hemorragias gastrointestinales, además de hemorragias difíciles de controlar



después de procedimientos quirúrgicos o invasivos.<sup>15</sup>

La anemia por deficiencia de hierro también puede ocurrir en pacientes con síndrome de Bernard-Soulier que experimentan este tipo de sangrados severos; sin embargo, es especialmente frecuente en mujeres con menorragia.<sup>17</sup>

El sangrado excesivo en la cirugía es una complicación en pacientes con trastornos plaquetarios hereditarios, como el síndrome de Bernard-Soulier, pese a esto, Orsini y su grupo, a través de un estudio mundial multicéntrico, concluyeron que las terapias profilácticas antihemorrágicas se asocian con reducción en el sangrado quirúrgico en los pacientes con trastornos plaquetarios hereditarios; de hecho, el sangrado excesivo se informó con más frecuencia en pacientes que no recibieron un tratamiento profiláctico que en los que lo recibieron,<sup>18</sup> por lo que este tipo de complicaciones podrían reducirse con el tratamiento preoperatorio adecuado.

Aunque la gravedad del sangrado se relaciona con el defecto genético, éste es bastante variable en pacientes con las mismas mutaciones.<sup>19</sup> Otras diferencias genéticas y las condiciones adquiridas que afectan la hemostasia pueden influir en la severidad del sangrado de estos pacientes.<sup>7</sup> De manera que los portadores de un solo alelo mutante pueden ser asintomáticos o tener plaquetas ligeramente aumentadas de tamaño, la expresión del complejo GPIb-IX-V I y la respuesta a ristocetina ligeramente disminuida, e incluso con conteos de plaquetas normales.<sup>16</sup>

#### Aspectos genéticos y genes implicados

Los genes GIPBA, GIPBB, GP9 y GP5 se localizan en los cromosomas 17p13.2, 22q11.21, 3q21 y 3q21.3, respectivamente.<sup>3</sup> Es importante tener claro las diferentes mutaciones que estos genes puedan tener; con la finalidad de que en todo

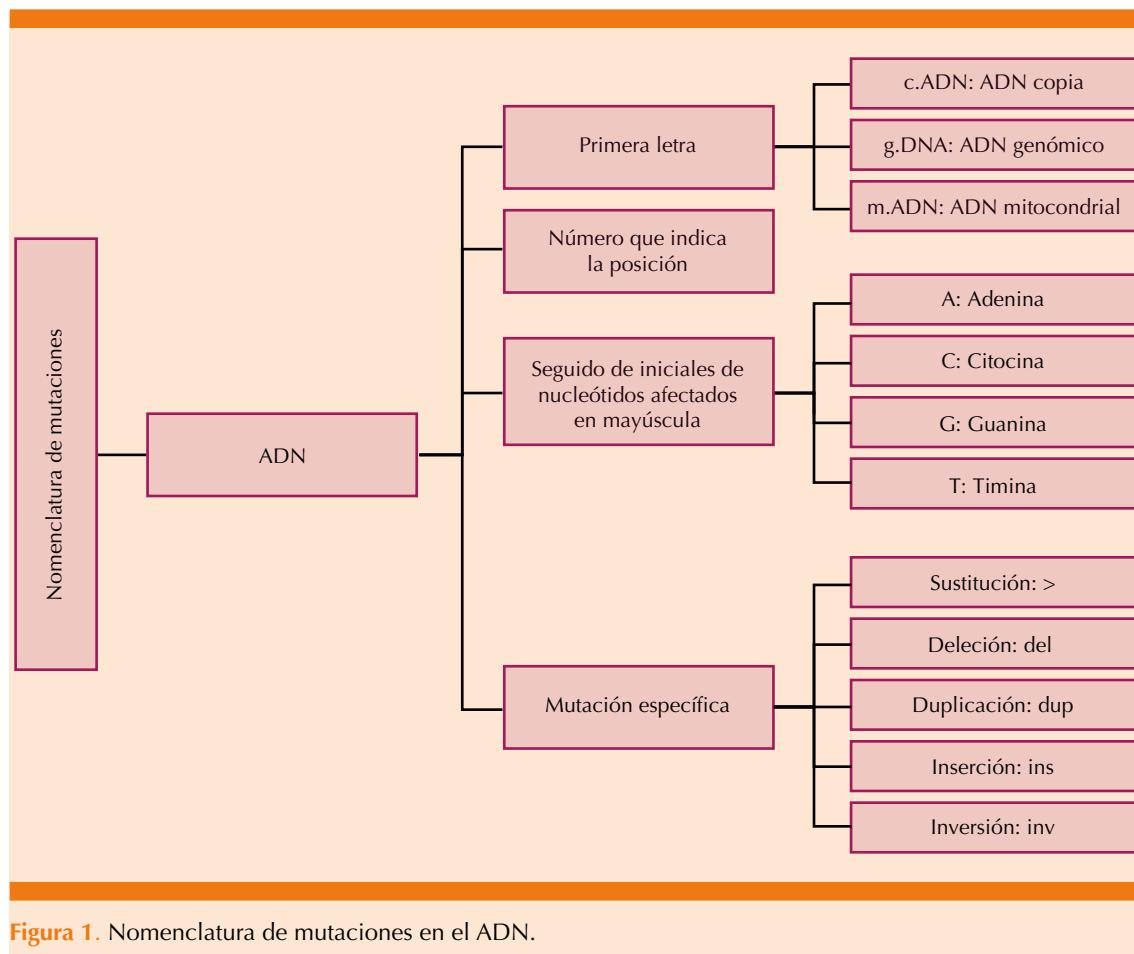
el mundo se denominen de manera homogénea la Sociedad de Variaciones del Genoma creó normas para la nomenclatura de las mismas (**Figura 1**).<sup>20</sup>

Algunas de las mutaciones homocigotas o heterocigotas relacionadas con sustituciones, delecciones, duplicaciones e inserciones en genes que codifican componentes del receptor plaquetario GPIb-IX-V se han identificado hasta la fecha, de las que 45 corresponden a variantes del gen GP1BA, 39 variantes de GP1BB y 28 variantes de GP9 (**Cuadro 1**).<sup>12,14</sup>

El gen GP9 es el más comúnmente afectado en 44%, seguido de GP1BA en 28% y GIPBB en 28%;<sup>14</sup> se han reportado casos de personas con alteraciones monoalélicas por mutaciones autosómicas dominantes; sin embargo, la mayoría de los pacientes con síndrome de Bernard-Soulier tienen mutaciones bialélicas.<sup>16</sup> Al ser genes que pueden tener tantas variaciones, es de suma importancia continuar realizando estudios para identificar cada una de ellas con la finalidad de desarrollar métodos diagnósticos más rápidos y económicos que permitan establecer el diagnóstico oportuno, especialmente durante el primer trimestre de la gestación y hacer la asociación con la manifestación de la enfermedad, porque puede llegar a ser muy heterogénea en cada uno de los pacientes, lo que conlleva a pensar en los mecanismos epigenéticos porque los factores ambientales también juegan un papel importante.<sup>3,21</sup>

#### Diagnóstico

El síndrome de Bernard-Soulier se diagnostica a menudo como trombocitopenia inmunitaria por la existencia de macrotrombocitopenia, desafortunadamente las pruebas de rutina no pueden diferenciar el síndrome de Bernard-Soulier de otros síndromes plaquetarios gigantes heredados y adquiridos, por lo que es necesario realizar



**Figura 1.** Nomenclatura de mutaciones en el ADN.

pruebas de agregación plaquetaria y el análisis de la glicoproteína de la superficie de las plaquetas para su diagnóstico.<sup>7</sup> Además, el recuento automatizado de plaquetas con frecuencia subestima la cantidad real de plaquetas porque muchas son más grandes de lo normal; recuentos más precisos pueden obtenerse usando óptica (plaquetas óptica, PLT-O) o métodos de conteo manual, recientemente se ha implementado un nuevo método de recuento que utiliza etiquetado fluorescente incorporado y citometría de flujo para contar con mayor precisión las plaquetas (*Platelet-fluorescence*, PLT-F).<sup>15</sup>

Jean Bernard y Jean Pierre Soulier describieron el primer paciente con este síndrome en 1948

y desde entonces se han utilizado varios métodos para su diagnóstico; entre los más usados estaba la digestión con enzimas de restricción de ADN amplificado por reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la identificación del gen mutado.<sup>22</sup> Sin embargo, entre las herramientas que se utilizan en la actualidad de la mano con la historia clínica y los antecedentes familiares están la citometría de flujo y el Western blot.

La citometría de flujo mide las densidades específicas de los receptores de las plaquetas y resulta muy útil para el diagnóstico del síndrome de Bernard-Soulier porque se relaciona con la deficiencia de una glicoproteína en lugar de su función.<sup>7</sup> Este método permite valorar



**Cuadro 1.** Lista de mutaciones de los genes GP1BA, GP1BB y GP9<sup>14</sup>

<b>Mutaciones del gen GP1BA</b>		
c.1A>C	c.434T>C	c.1077del
c.23_31del	c.438C>G	c.1077G>A
c.103A>T	c.515C>T	c.1094_1101del
c.104del	c.555_590del	c.1257dup
c.106A>G	c.583_585del	c.1436dup
c.154dup	c.586C>T	c.1454dup
c.165_168del	c.667T>G	c.1457C>A
c.236dup	c.673T>A	c.1465del
c.241T>C	c.785T>G	c.1480del
c.266dup	c.882C>G	c.1592del
c.275del	c.932_933del	c.1600T>C
c.278dup	c.941dup	c.1601_1602del
c.339_340insGA	c.1012dup	c.1601_1602delinsTGG
c.376A>G	c.1039G>T	c.1620G>A
c.416T>C	c.1064dup	c.1759C>T
<b>Mutaciones del gen GP1BB</b>		
g.-160C>G	c.238G>C	c.397G>C
c.47T>C	c.244C>T	c.410T>C
c.53_65del	c.265A>G	c.418_419dup
c.89G>A	c.266A>C	c.423C>A
c.96C>A	c.269C>G	c.439T>A
c.124_145del	c.281A>G	c.443G>A
c.127G>T	c.289C>T	c.448del
c.137G>A	c.290T>G	c.462G>C
c.138G>A	c.296C>G	c.466dup
c.143C>A	c.315del	c.470T>C
c.161C>T	c.338A>G	c.[470T>A;472_473del]
c.227A>G	c.361C>T	c.491dup
c.233T>G	c.392A>C	22q11.2 deletion
<b>Mutaciones del gen GP9</b>		
c.-90G>T	c.182A>G	c.328C>T
c.-4_7del	c.188T>C	c.338G>A
c.20T>C	c.212T>C	c.404G>A
c.70T>C	c.212T>G	c.429G>A
c.72T>G	c.266G>A	c.437_474dup
c.110A>G	c.283T>G	c.442dup
c.119del	c.284A>G	c.450G>A
c.139C>T	c.285T>G	c.506T>C
c.149C>T	c.289C>T	
c.167T>C	c.305_313del	

Adaptado de la referencia 14.

los niveles de expresión de las proteínas de la superficie de las plaquetas en el síndrome de Bernard-Soulier porque se observa una unión normal con los anticuerpos anti-CD41 (GP1Ib) y CD61 (GP1Ia), pero unión defectuosa con CD42a (GP1X), CD42b (GP1Ia), CD42c (GP1Ib)

y CD42d (GPV), lo que sugiere la enfermedad.<sup>23</sup> Además, proporciona información del recuento de plaquetas y plaquetas reticuladas, aquellas formas más jóvenes que son de mayor tamaño que las plaquetas senescentes.<sup>7,11</sup>

Asimismo, el inmunoblot como método adicional después de separar los componentes del complejo GPIb-IX-V con electroforesis en gel de SDS-PAGE puede detectar los fragmentos defectuosos; sin embargo, este método requiere una interpretación especializada.<sup>7,23</sup>

#### Otras pruebas diagnósticas

La microscopía electrónica describe las anomalías ultraestructurales de las plaquetas y las pruebas como ELISA o radioinmunoanálisis pueden ser útiles para el análisis cualitativo y cuantitativo de proteínas plaquetarias específicas.<sup>7</sup>

A pesar de que las pruebas para evaluar la función plaquetaria llevan mucho tiempo, son costosas y complicadas, los resultados generalmente no son concluyentes en casi la mitad de los pacientes que se evalúan.<sup>7</sup> El análisis genético demostrará la enfermedad molecular subyacente en estos pacientes, pero surgen dificultades debido a la gran cantidad de los genes de cada individuo.<sup>7</sup> El desarrollo de técnicas de secuenciación de nueva generación ha mejorado la velocidad y el costo del diagnóstico de enfermedades como el síndrome de Bernard-Soulier.<sup>7</sup>

La secuenciación de las regiones no codificantes y codificantes de los genes GPIba, GPIb $\beta$  y GPIX, como las pruebas bioquímicas para identificar el estado de los receptores y verificar la existencia de un defecto en la aglutinación mediada por el factor von Willebrand que no se corrige añadiendo plasma, también puede ser una prueba que confirme el diagnóstico.<sup>19</sup> Pruebas como el extendido de sangre periférica que permite ob-

servar anomalías morfológicas de las plaquetas pueden ser útiles para guiar el diagnóstico hacia el síndrome de Bernard-Soulier.

Pese a ser un trastorno plaquetario, las pruebas como las de coagulación de rutina son normales, pero el tiempo de sangría y la prueba de función plaquetaria por PFA-100 se prolongan, el consumo de protrombina y las pruebas de generación de trombina disminuyen debido a la unión defectuosa del factor XI y la trombina. Sin embargo, los resultados de los estudios de agregación plaquetaria son patognomónicos para el síndrome de Bernard-Soulier y muestran una respuesta de agregación plaquetaria normal con ADP, ácido araquidónico, colágeno y epinefrina y ausente con ristocetina.<sup>24</sup> Además, deben tenerse presente los recuentos de leucocitos y la morfología para el diagnóstico diferencial de otros síndromes plaquetarios gigantes.

### Tratamiento

Los pacientes con síndrome de Bernard-Soulier no requieren profilaxis de rutina, el tratamiento profiláctico se prescribe previo a procedimientos de alto riesgo y en respuesta a eventos hemorrágicos no quirúrgicos. Sin embargo, de rutina se realiza el seguimiento y la educación del paciente para garantizar la salud y el bienestar.<sup>15</sup>

La educación debe enfocarse en mantener una buena higiene dental, evitar los deportes de alto riesgo y el uso de presión en caso de ocurrir epistaxis, todos los afectados deben estar registrados en una entidad de salud especializada en trastornos hemorrágicos que puedan prestar atención las 24 horas.<sup>15,25</sup>

La gestión integral de un equipo multidisciplinario que incluya enfermería especializada, fisioterapia y trabajo social también promueve la autogestión del paciente, la confianza, el au-

tocontrol y el reconocimiento de los síntomas de sangrado anormales. Este equipo multidisciplinario puede abordar mejor los problemas psicosociales relacionados con su trastorno de la coagulación, como habilidades-entrenamiento vocacional, ansiedad-vergüenza por los síntomas de sangrado (especialmente sangrado menstrual abundante en mujeres jóvenes), seguridad en el trabajo-escuela, y actividades deportivas apropiadas, todas pueden afectar la calidad de vida y la salud general del paciente.<sup>25</sup>

Las medidas hemostáticas conservadoras y locales con frecuencia son suficientes para el tratamiento de las hemorragias leves, incluyen el uso de presión local, empaque con gasas o espumas de gel, cauterización, suturas, aplicación de trombina tópica o sellador de fibrina locales.<sup>25</sup> La administración de antifibrinolíticos para retrasar la lisis del coágulo es efectiva especialmente en el sangrado de mucosas.<sup>25</sup>

En caso de sangrado severo y profilaxis quirúrgica, las medidas conservadoras no son efectivas ni apropiadas, por lo que se requieren medidas más potentes, como agentes hemostáticos sistémicos solos o en combinación con medidas locales; particularmente se requieren antifibrinolíticos coadyuvantes, como el acetato de desmopresina (DDAVP), plaquetas y factor VII humano recombinante activado (rFVIIa).<sup>18,25</sup>

El tratamiento con transfusión de plaquetas debe limitarse a episodios de hemorragia grave y para la cobertura de intervenciones quirúrgicas importantes; los pacientes con síndrome de Bernard-Soulier tienen gran riesgo de aloinmunización.<sup>10</sup>

Existen múltiples alternativas terapéuticas para tratar los diferentes tipos de sangrado, gracias a las nuevas tecnologías los pacientes con síndrome de Bernard-Soulier son aptos para recibir terapia génica.<sup>15</sup>



## CONCLUSIÓN

El síndrome de Bernard-Soulier es de carácter autosómico recesivo con prevalencia de menos de un caso por 1,000,000 de habitantes. En el síndrome de Bernard-Soulier existe disfunción o ausencia del complejo de glicoproteína (GP) Ib-IX-V, que es el principal receptor del factor von Willebrand, importante en la adhesión plaquetaria al subendotelio que se caracteriza por la existencia de macroplaquetas, trombocitopenia y disfunción plaquetaria, lo que genera sangrado manifestado desde hematomas con facilidad y hemorragias severas durante cirugías. Se han descrito hasta la fecha más de 100 mutaciones relacionadas con los componentes del complejo plaquetario GPIb-IX-V. La manifestación de la enfermedad puede ser muy heterogénea incluso en los pacientes que tengan una mutación idéntica, lo que revela la importancia de los factores ambientales. Para su diagnóstico contamos con herramientas, como amplificación de secuencias, citometría de flujo, Western blot y otras. Es vital en estos pacientes proporcionar educación y realizar un buen seguimiento. En caso de sangrado severo se requieren agentes hemostáticos sistémicos. La administración de plaquetas debe limitarse solo en casos de hemorragias graves por las posibles complicaciones que conlleva.

## REFERENCIAS

1. Rodger M, Silver RM. Coagulation Disorders in Pregnancy. In: Creasy and Resnik's. Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2019:949-76.
2. Nichols LW. Enfermedad de von Willebrand y anomalías hemorrágicas de las plaquetas y de la función vascular. En: Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 25<sup>a</sup> ed. España: Elsevier; 2017:1167-72.
3. Sumitha E, Jayandharan GR, David S, Jacob RR, Sankari Devi G, Bargavi B, et al. Molecular basis of Bernard-Soulier syndrome in 27 patients from India. *J Thromb Haemost* 2011;9(8):1590-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04417.x.
4. Bragadottir G, Birgisdottir ER, Gudmundsdottir BR, Hilmarsdottir B, Vidarsson B, Magnusson MK, et al. Clinical phenotype in heterozygote and biallelic Bernard-Soulier syndrome--a case control study. *Am J Hematol* 2015;90(2):149-55. doi: 10.1002/ajh.23891.
5. Miller LJ, Koneti RA. Platelet disorders and von Willebrand disease. In: McPherson, Pincus. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23<sup>rd</sup> ed. New York: Elsevier; 2017:812-33.
6. Savoia A, Balduini CL, Savino M, Noris P, Del Vecchio M, Perrotta S, et al. Autosomal dominant macrothrombocytopenia in Italy is most frequently a type of heterozygous Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 2001;97(5):1330-5. doi: 10.1182/blood.v97.5.1330.
7. Diz-Küçükaya R. Inherited platelet disorders including Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:268-75. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.268.
8. Ali S, Ghosh K, Shetty S. Molecular pathology of Bernard-Soulier syndrome in Indian patients. *Platelets* 2013;24(7):571-3. doi: 10.3109/09537104.2012.748186.
9. Alsahafi IK, Al-Harbi I, Aldor SM, Albarakati BA, Alahmadi GB. A point mutation in Phe71Ser in glycoprotein IX as a genetic cause of Bernard-Soulier syndrome: case report. *Clin Case Rep* 2018;6(4):686-689. doi:10.1002/ccr3.1427.
10. Mahfouz RA, Bolz HJ, Otrack ZK, Bergmann C, Muwakkil S. Novel mutation in the glycoprotein Ib $\beta$  in a patient with Bernard-Soulier syndrome: possibility of distant parental consanguinity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23(4):335-7. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835187e2.
11. Afrasiabi A, Artoni A, Karimi M, Peyvandi F, Ashouri E, Man-nucci PM. Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome in south Iran. *Clin Lab Haematol* 2005;27(5):324-7. doi: 10.1111/j.1365-2257.2005.00725.x.
12. Boeckelmann D, Hengartner H, Greinacher A, Nowak-Göttl U, Sachs UJ, Peter K, et al. Patients with Bernard-Soulier syndrome and different severity of the bleeding phenotype. *Blood Cells Mol Dis* 2017;67:69-74. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.01.010.
13. Poon MC, d'Oiron R. Alloimmunization in congenital deficiencies of platelet surface glycoproteins: focus on Glanzmann's thrombasthenia and Bernard-Soulier's syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2018;44(6):604-614. DOI: 10.1055/s-0038-1648233.
14. Savoia A, Kunishima S, De Rocco D, Zieger B, Rand ML, Pujol-Moix N, et al. Spectrum of the mutations in Bernard-Soulier syndrome. *Hum Mutat* 2014;35(9):1033-45. doi: 10.1002/humu.22607.
15. Grainger JD, Thachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard-Soulier syndrome in children and adults. *Br J Haematol* 2018;182(5):621-632. doi: 10.1111/bjh.15409.
16. Böckelmann D, Naz A, Siddiqi MYJ, Lerner E, Sandrock-Lang K, Shamsi TS, et al. Bernard-Soulier syndrome in Pakistan: Biochemical and molecular analyses leading to identification of a novel mutation in GP1BA. *Haemophilia* 2018;24(1):e18-e22. doi: 10.1111/hae.13365
17. Diz-Küçükaya R, Lopez JA. Inherited disorders of platelets: membrane glycoprotein disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(3):613-27. doi: 10.1016/j.hoc.2013.03.005.

18. Orsini S, Noris P, Bury L, Heller PG, Santoro C, Kadir RA, et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. *Haematologica* 2017;102(7):1192-1203. doi: 10.3324/haematol.2016.160754.
19. Andrews RK, Berdt MC. Bernard-Soulier syndrome: an update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(6):656-662.
20. Ogino S, Gulley ML, den Dunnen JT, Wilson RB; Association for Molecular Pathology Training and Education Committee. Standard mutation nomenclature in molecular diagnostics: practical and educational challenges. *J Mol Diagn* 2007;9(1):1-6. Doi: 10.2353/jmoldx.2007.060081
21. Kulkarni BP, Nair SB, Vijapurkar M, Mota L, Shanbhag S, Ali S, et al. Molecular pathology of rare bleeding disorders (RBDs) in India: a systematic review. *PLoS One* 2014 Oct 2;9(9):e108683. doi: 10.1371/journal.pone.0108683.
22. López JA, Andrews RK, Kharghan VA, Berndt MC. Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998;91:4397-4418.
23. Balduini CL, Pecci A, Noris P. Diagnosis and management of inherited thrombocytopenias. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(2):161-171. doi: 10.1055/s-0032-1333540.
24. Harrison P, Mackie I, Mumford A, Briggs C, Liesner R, Winter M, et al. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol* 2011;155(1):30-44. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x.
25. Lee A, Poon MC. Inherited platelet functional disorders: General principles and practical aspects of management. *Transfus Apher Sci* 2018;57(4):494-501. doi: 10.1016/j.transci.2018.07.010.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.