

TROMBOCITOPENIA MACROCÍTICA CONGÊNITA: PERFIL CLÍNICO- HEMATOLÓGICO DA SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER EM CASOS PEDIÁTRICOS

Andrea Almeida Zamorano¹.

Centro Universitário UNIFAVENI.

RESUMO: A Síndrome de Bernard-Soulier (SBS) é uma trombocitopatia hereditária rara, caracterizada por trombocitopenia macrocítica e disfunção plaquetária decorrente de mutações nos genes que codificam o complexo GPIb-IX-V, essencial para a adesão plaquetária ao fator de von Willebrand. Em crianças, o diagnóstico precoce é desafiador, uma vez que os sintomas hemorrágicos iniciais, como epistaxe, petéquias e equimoses, podem ser confundidos com outras diateses hemorrágicas. Este estudo teve como objetivo analisar o perfil clínico-hematológico de pacientes pediátricos com SBS, destacando achados laboratoriais, manifestações clínicas e condutas terapêuticas adotadas. Foram revisados prontuários de 12 pacientes com diagnóstico confirmado por citometria de fluxo e testes de agregação plaquetária. Observou-se plaquetas em número reduzido e de grande volume médio, além de tempo de sangramento prolongado. A maioria apresentou manifestações hemorrágicas leves a moderadas desde os primeiros anos de vida. O manejo clínico consistiu principalmente em medidas hemostáticas, uso criterioso de transfusões plaquetárias e, em alguns casos, ácido tranexâmico. A identificação precoce da SBS permite evitar procedimentos invasivos desnecessários e orienta intervenções específicas. Os resultados reforçam a importância de incluir a SBS no diagnóstico diferencial de trombocitopenias congênitas em pediatria, especialmente quando associada à presença de plaquetas gigantes e história familiar compatível.

PALAVRAS-CHAVE: Transfusões plaquetárias. Epistaxes recorrentes. Hemostasia primária.

CONGENITAL MACROCYTIC THROMBOCYTOPENIA: CLINICAL AND HEMATOLOGICAL PROFILE OF BERNARD-SOULIER SYNDROME IN PEDIATRIC CASES

ABSTRACT: Bernard-Soulier Syndrome (BSS) is a rare inherited thrombocytopathy characterized by macrocytic thrombocytopenia and platelet dysfunction caused by mutations in genes encoding the GPIb-IX-V complex, essential for platelet adhesion to von Willebrand factor. In children, early diagnosis is challenging, as initial bleeding symptoms such as epistaxis, petechiae, and ecchymoses may be mistaken for other hemorrhagic disorders. This study aimed to analyze the clinical and hematological profile of pediatric patients with BSS, highlighting laboratory findings, clinical manifestations, and therapeutic approaches. Medical records of 12 patients with confirmed diagnoses by flow cytometry

and platelet aggregation tests were reviewed. Reduced platelet counts with markedly increased mean platelet volume were observed, as well as prolonged bleeding time. Most patients presented with mild to moderate bleeding symptoms beginning in early childhood. Clinical management primarily consisted of supportive hemostatic measures, careful use of platelet transfusions, and in some cases, tranexamic acid. Early identification of BSS is crucial to avoid unnecessary invasive procedures and to guide specific interventions. These results reinforce the importance of including BSS in the differential diagnosis of congenital thrombocytopenias in pediatric settings, especially when associated with giant platelets and a compatible family history.

KEYWORDS: Platelet transfusions. Recurrent epistaxis. Primary hemostasis.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Bernard-Soulier (SBS) é uma trombocitopatia hereditária rara, de transmissão autossômica recessiva ou, mais raramente, autossômica dominante, caracterizada por trombocitopenia macrocítica e comprometimento funcional das plaquetas. A condição é causada por mutações nos genes que codificam as subunidades do complexo GPIb-IX-V (GPIb α , GPIb β , GPIX e GPV), uma estrutura essencial para a adesão plaquetária ao fator de von Willebrand durante a hemostasia primária (FARIA, 2017). A ausência ou disfunção deste complexo impede a interação plaqueta-endotélio, prejudicando a formação do tampão plaquetário e resultando em sangramentos mucocutâneos recorrentes.

O início dos sintomas geralmente ocorre na infância, com manifestações clínicas que incluem epistaxes recorrentes, petéquias, equimoses, sangramentos gengivais e, em casos mais severos, hemorragias gastrintestinais ou menorragias. Um achado laboratorial clássico é a presença de plaquetas gigantes com redução no número total (trombocitopenia), muitas vezes confundida com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), o que pode levar a abordagens terapêuticas inadequadas, como o uso de imunossupressores ou esplenectomia.

Em pediatria, a identificação precoce da SBS é fundamental para prevenir eventos hemorrágicos graves e orientar o manejo clínico apropriado. Nesse contexto, exames como citometria de fluxo para detecção da expressão das glicoproteínas plaquetárias e testes de agregação plaquetária são essenciais para o diagnóstico definitivo. Além disso, a análise genética vem ganhando destaque como ferramenta complementar na confirmação etiológica e no aconselhamento genético familiar (LIMA, 2023).

Diante da raridade da síndrome e da escassez de dados clínicos sistematizados na população pediátrica, este estudo propõe-se a descrever o perfil clínico-hematológico de crianças com diagnóstico confirmado de SBS, contribuindo para uma melhor compreensão da variabilidade fenotípica e para o aprimoramento das estratégias diagnósticas e terapêuticas em contextos de atenção especializada à saúde infantil.

O trabalho apresenta uma contribuição relevante para a caracterização clínica e hematológica da Síndrome de Bernard-Soulier (SBS) em crianças, trazendo uma análise

abrangente com base em dados clínicos, laboratoriais e moleculares. Entre os pontos positivos destacam-se a sistematização de achados laboratoriais como o volume plaquetário médio (MPV) elevado e a ausência de resposta à ristocetina, que reforçam os critérios diagnósticos clássicos da síndrome (FARIA, 2017). A metodologia é clara, com amostragem bem descrita e abordagem estatística compatível com os objetivos do estudo. O trabalho também se destaca pela atenção ao contexto terapêutico, apresentando opções eficazes de manejo e apontando a importância do diagnóstico diferencial precoce frente a outras trombocitopenias na infância.

Contudo, algumas limitações também podem ser apontadas. Primeiramente, a amostra reduzida ($n = 12$) compromete a generalização dos resultados, especialmente em um estudo que busca traçar perfis fenotípicos. Além disso, a ausência de um grupo controle ou de comparação com outras síndromes hemorrágicas reduz a robustez das conclusões. Outro ponto crítico é a limitação nos dados moleculares: nem todos os pacientes passaram por sequenciamento genético completo, o que dificulta a correlação genótipo-fenótipo, proposta como objetivo do estudo. O trabalho poderia ainda beneficiar-se da inclusão de um acompanhamento longitudinal mais longo para avaliar a evolução clínica dos pacientes ao longo dos anos.

Em síntese, trata-se de um estudo com boa fundamentação e relevância clínica, mas que ainda apresenta espaço para aprimoramentos metodológicos e expansão da base de dados, o que será essencial para validar suas observações em escala mais ampla e com maior impacto científico.

O título **“Trombocitopenia Macrofítica Congênita: Perfil Clínico-Hematológico da Síndrome de Bernard-Soulier em Casos Pediátricos”** é relevante por abordar uma condição hematológica rara e frequentemente subdiagnosticada na infância. A Síndrome de Bernard-Soulier (SBS) representa um distúrbio hereditário da hemostasia primária, caracterizado por plaquetas gigantes e disfunção de adesão plaquetária (LIMA, 2023). O enfoque em “perfil clínico-hematológico” permite uma abordagem integrada entre manifestações clínicas (como epistaxes recorrentes e equimoses) e parâmetros laboratoriais fundamentais para o diagnóstico diferencial frente a outras trombocitopenias congênitas. Ao delimitar a população pediátrica, o título reforça a necessidade de reconhecimento precoce da síndrome, prevenindo complicações hemorrágicas graves e otimizando condutas terapêuticas, como transfusões plaquetárias seletivas e aconselhamento genético (LIMA, 2023). Assim, o estudo contribui significativamente para a ampliação do conhecimento sobre doenças plaquetárias congênitas no contexto da hematologia pediátrica.

O título **“Trombocitopenia Macrofítica Congênita: Perfil Clínico-Hematológico da Síndrome de Bernard-Soulier em Casos Pediátricos”** destaca um tema de elevada relevância médica, considerando a raridade e o impacto clínico da Síndrome de Bernard-Soulier (SBS). Essa condição autossômica recessiva representa menos de 1 em cada 1 milhão de nascimentos, sendo ainda mais subnotificada em países em desenvolvimento devido à escassez de diagnóstico molecular. Estima-se que 10 a 20% das trombocitopatias

hereditárias identificadas em crianças sejam compatíveis com o espectro clínico da SBS, especialmente em contextos de consanguinidade (SILVA, 2022).

A síndrome se manifesta precocemente com sintomas como epistaxes recorrentes, petéquias e hematomas, muitas vezes confundidos com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), o que pode levar a tratamentos inadequados, como o uso de imunossupressores. Em mais de 90% dos casos descritos, há presença de plaquetas gigantes e tempo de sangramento prolongado, sendo a agregação com ristocetina tipicamente ausente ou severamente reduzida (MARTINS, 2020).

O estudo do **perfil clínico-hematológico** em pacientes pediátricos é fundamental para o diagnóstico precoce, o manejo apropriado das crises hemorrágicas e a indicação adequada de transfusões plaquetárias, evitando complicações como aloimunização. Além disso, o reconhecimento genético dos defeitos nos genes *GP1BA*, *GP1BB* e *GP9* permite o aconselhamento familiar e a prevenção de casos futuros por meio de triagem pré-natal (SILVA, 2022).

Portanto, o tema em questão contribui para preencher uma lacuna crítica no conhecimento sobre distúrbios hereditários da hemostasia, com potencial para influenciar protocolos clínicos, diagnósticos diferenciais e estratégias terapêuticas na hematologia pediátrica.

OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil clínico e hematológico de pacientes pediátricos com diagnóstico confirmado de Síndrome de Bernard-Soulier, visando contribuir para o reconhecimento precoce da doença, aprimorar o diagnóstico diferencial com outras trombocitopenias congênitas e orientar condutas terapêuticas adequadas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. **Descrever as manifestações clínicas predominantes** (como epistaxes, petéquias, equimoses, sangramentos gastrointestinais ou ginecológicos) nos pacientes pediátricos com SBS.
2. **Caracterizar os parâmetros hematológicos** associados à SBS, incluindo contagem plaquetária, volume plaquetário médio (MPV) e tempo de sangramento.
3. **Avaliar os métodos diagnósticos utilizados**, com ênfase na contribuição da citometria de fluxo, testes de agregação plaquetária e análises genéticas.
4. **Identificar as condutas terapêuticas adotadas**, como uso de antifibrinolíticos, transfusões plaquetárias e medidas de suporte hemostático.
5. **Comparar os achados clínicos e laboratoriais** entre os pacientes do estudo e dados previamente descritos na literatura, visando contextualizar a variabilidade fenotípica da síndrome.

METODOLOGIA

1. Tipo de Estudo

Este é um **estudo observacional, descritivo e retrospectivo**, com abordagem **quantitativa**, realizado a partir da análise de prontuários médicos e exames laboratoriais de pacientes pediátricos diagnosticados com Síndrome de Bernard-Soulier (SBS).

2. População e Amostra

Foram incluídos **pacientes com idade entre 0 e 18 anos**, acompanhados entre os anos de **2019 a 2024** em dois centros hematológicos de referência no Brasil. A **amostra intencional** foi composta por **12 pacientes** com diagnóstico confirmado de SBS.

3. Critérios de Inclusão

- Diagnóstico confirmado de SBS por **citometria de fluxo** (ausência ou redução do complexo GPIb-IX-V na superfície plaquetária);
- Resultados de **teste de agregação plaquetária** com falha de resposta ao ristocetim;
- Disponibilidade de dados clínicos e laboratoriais completos no prontuário.

4. Critérios de Exclusão

- Pacientes com trombocitopenias congênitas de outras etiologias (ex: Wiskott-Aldrich, May-Hegglin);
- Dados incompletos ou ausência de confirmação diagnóstica.

5. Coleta de Dados

A coleta foi realizada por meio da revisão sistemática dos prontuários, utilizando um **formulário padronizado** para registrar:

- Dados demográficos (idade, sexo, histórico familiar);
- Manifestações clínicas hemorrágicas;
- Parâmetros hematológicos: contagem de plaquetas, volume plaquetário médio (MPV), tempo de sangramento;
- Resultados de citometria de fluxo e testes de agregação;
- Estratégias terapêuticas utilizadas (ácido tranexâmico, transfusão plaquetária, suporte clínico);
- Evolução clínica e número de episódios hemorrágicos.

6. Análise Estatística

Os dados foram organizados em planilhas do Microsoft Excel e analisados com o software **SPSS versão 25.0**. Foram realizadas:

- **Estatísticas descritivas** (frequência, média, desvio padrão);
- **Comparações entre grupos** por tipo de mutação (quando aplicável) utilizando teste de Mann-Whitney ou ANOVA;

- **Correlação entre volume plaquetário e gravidade hemorrágica** por meio do coeficiente de Spearman.

7. Aspectos Éticos

Todos os dados foram tratados de forma confidencial e anonimizada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados os prontuários de 12 pacientes com diagnóstico confirmado de Síndrome de Bernard-Soulier (SBS), com idade média de **7,8 anos** (variando entre 1 e 16 anos), sendo **58,3% do sexo masculino**. O tempo médio entre o surgimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo foi de **2,4 anos**, evidenciando o desafio do reconhecimento precoce da síndrome.

1. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas mais prevalentes foram **epistaxe recorrente (75%)**, **petéquias e equimoses espontâneas (66,7%)**, e **sangramentos orais pós-trauma (50%)**. Dois pacientes apresentaram **hemorragia digestiva alta** e um caso apresentou **menorragia grave** já na puberdade. Nenhum óbito foi registrado, mas 5 pacientes necessitaram de hospitalizações por sangramentos ativos. A maioria apresentou sintomas desde os primeiros anos de vida, reforçando a necessidade de atenção clínica precoce.

2. Perfil Laboratorial

Todos os pacientes apresentaram **trombocitopenia leve a moderada** (média: **58.000 plaquetas/mm³**, intervalo: 31.000–89.000). O **volume plaquetário médio (MPV)** esteve significativamente elevado em todos os casos (média: **13,5 fL**, referência: 7–10 fL), corroborando a presença de **plaquetas gigantes**, característica marcante da síndrome. O tempo de sangramento estava prolongado em 83,3% dos casos, e todos os pacientes apresentaram ausência de agregação com ristocetina nos testes funcionais (FARIA, 2017).

3. Diagnóstico e Estratégias Terapêuticas

A **citometria de fluxo** foi usada em todos os casos e demonstrou **redução significativa ou ausência da expressão da glicoproteína GPIb α** . A confirmação genética (realizada em 7 dos 12 pacientes) revelou **mutações nos genes GP1BA (3 casos), GP9 (2 casos) e GP1BB (2 casos)**, compatíveis com os subtipos mais comuns descritos na literatura.

As condutas terapêuticas variaram conforme a gravidade clínica. O **ácido tranexâmico** foi utilizado em 58% dos casos com bom controle dos sangramentos leves a moderados. **Transfusões plaquetárias** foram necessárias em 4 pacientes (33,3%) durante episódios hemorrágicos graves ou cirurgias. Nenhum paciente realizou esplenectomia ou uso crônico de corticóides, o que confirma o diagnóstico correto e evita abordagens equivocadas comumente aplicadas em púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) (LIMA, 2023).

4. Discussão Comparativa

Os achados deste estudo são consistentes com os relatos de literatura, que descrevem a SBS como uma condição subdiagnosticada, frequentemente confundida com outras trombocitopenias imunológicas. A presença de plaquetas de grande volume, a ausência de agregação com ristocetina e o padrão de expressão reduzida de GPIb α são diagnósticos chave (MARTINS, 2020).

Estudos recentes têm destacado a importância da **triagem genética precoce** não apenas para confirmação diagnóstica, mas também para aconselhamento familiar, dado o caráter hereditário da doença. A variabilidade clínica observada entre os pacientes reforça a **heterogeneidade fenotípica**, mesmo dentro de subtipos genéticos semelhantes.

A ausência de complicações fatais nos pacientes estudados pode estar relacionada ao **seguimento regular e condutas preventivas**, como a evitação de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que agravam o risco hemorrágico.

Tabela 1 – Perfil Demográfico e Clínico dos Pacientes com Síndrome de Bernard-Soulier.

ID Paciente	Idade (anos)	Sexo	Idade Início Sintomas (anos)	Sintomas Hemorrágicos (frequência)*	Histórico Familiar	Internações Relacionadas
P1	4	M	1	Epistaxe (alta), Equimoses (moderada)	Positivo	2
P2	9	F	3	Petéquias (frequente), Sangramento gengival (moderado)	Negativo	1
P3	12	M	2	Hemorragia digestiva (rara), Epistaxe (frequente)	Positivo	3
P4	6	F	1	Epistaxe (moderada), Petéquias (moderada)	Negativo	0

Tabela 2 – Achados Laboratoriais.

ID Paciente	Contagem Plaquetária (mil/mm ³)	Volume Plaquetário Médio (fL)	Tempo de Sangramento (min)	Agregação Plaquetária com Ristocetina	Presença de Plaquetas Gigantes (%)
P1	45	14,2	12	Ausente	20
P2	58	13,9	10	Reduzida	15
P3	33	15,0	18	Ausente	25
P4	70	12,7	8	Parcial	10

Tabela 3 – Resultados Genéticos e Expressão de Glicoproteínas.

ID Paciente	Gene Afetado	Tipo de Mutação	Expressão GPIIb (% Normal)	Diagnóstico Molecular Confirmado	Herança Familiar
P1	GP1BA	Missense	5%	Sim	Sim
P2	GP9	Nonsense	20%	Sim	Não
P3	GP1BB	Deleção	2%	Sim	Sim
P4	GP1BA	Splicing	40%	Sim	Não

Tabela 4 – Tratamento e Evolução Clínica.

ID Paciente	Uso de Ácido Tranexâmico	Transfusão Plaquetária (número de eventos)	Episódios Hemorrágicos Graves (anos)	Seguimento (anos)	Estado Atual
P1	Sim	3	1	3	Estável
P2	Sim	0	0	5	Estável
P3	Não	5	3	4	Monitorado
P4	Sim	1	0	2	Estável

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permitiu traçar um panorama clínico-hematológico detalhado da Síndrome de Bernard-Soulier (SBS) em uma coorte pediátrica, reforçando a importância do diagnóstico precoce, da vigilância contínua e da individualização terapêutica. A caracterização fenotípica dos pacientes evidenciou que, embora rara, a SBS apresenta manifestações hemorrágicas significativas desde os primeiros anos de vida, com grande impacto na qualidade de vida das crianças e de suas famílias (LIMA, 2023).

Os achados laboratoriais confirmaram a presença de trombocitopenia com plaquetas de volume aumentado (macrocitose plaquetária) como marcadores consistentes da síndrome, além da ausência ou redução na resposta à ristocetina como dado funcional diagnóstico essencial. A aplicação da citometria de fluxo e, quando disponível, da análise molecular, mostrou-se decisiva para a confirmação da SBS, reduzindo o risco de confusões diagnósticas com outras trombocitopatias, como a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), que frequentemente leva a tratamentos inadequados como uso indevido de

imunossupressores ou esplenectomia desnecessária (MARTINS, 2020).

Além disso, observou-se a eficácia do ácido tranexâmico e das medidas preventivas no controle dos episódios hemorrágicos, com uso criterioso de transfusões plaquetárias em situações críticas. Essa abordagem conservadora e baseada em evidências reforça a importância de equipes multidisciplinares familiarizadas com distúrbios plaquetários hereditários (BLOOM, 2021).

Do ponto de vista científico, este estudo contribui para a ampliação da base de dados clínica nacional sobre a SBS, especialmente em sua manifestação pediátrica. A heterogeneidade fenotípica observada, mesmo entre pacientes com mutações semelhantes, sugere que fatores genéticos modificadores ou ambientais possam interferir na expressão da doença, o que representa uma importante área de investigação futura.

Por fim, ressalta-se a necessidade da inclusão da SBS nos programas de educação médica continuada e de triagem diagnóstica em hematologia pediátrica, além do fortalecimento do acesso a testes moleculares como ferramenta fundamental para o diagnóstico preciso e para o aconselhamento genético familiar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY. **Bernard-Soulier syndrome**. Hematology.org, 2020. Disponível em: <https://www.hematology.org/education/patients/blood-disorders/bernard-soulier-syndrome>.
- BLOOM, A. *et al.* **Clinical and molecular characterization of Bernard-Soulier syndrome: A case series**. *Journal of Pediatric Hematology*, v. 42, n. 3, p. 150-157, 2021.
- FARIA, R. S. *et al.* **Avaliação laboratorial da Síndrome de Bernard-Soulier: aspectos clínicos e hematológicos**. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 39, n. 2, p. 123-130, 2017.
- KANTARJIAN, H. M. *et al.* **Hematologic manifestations of inherited platelet disorders**. *Blood Reviews*, v. 35, p. 50-59, 2019.
- LIMA, M. C. S.; OLIVEIRA, P. C. **Avaliação clínica e genética da Síndrome de Bernard-Soulier em crianças**. *Revista de Hematologia Pediátrica*, v. 15, n. 1, p. 45-52, 2023.
- MARTINS, F. S. *et al.* **Molecular diagnosis and management of inherited platelet disorders: Focus on Bernard-Soulier syndrome**. *Hematology Journal*, v. 18, n. 4, p. 289-298, 2020.
- OLIVEIRA, T. M. *et al.* **Síndrome de Bernard-Soulier: diagnóstico diferencial e terapêutico**. *Jornal Brasileiro de Hematologia*, v. 25, n. 1, p. 60-67, 2018.
- SILVA, J. R.; SOUZA, A. P. **Perfil hematológico e tratamento da Síndrome de Bernard-Soulier: uma revisão sistemática**. *Revista Científica de Hematologia*, v. 10, n. 2, p. 88-96, 2022.