

Anestesia en el síndrome de Sebastian: una nueva macrotrombocitopenia hereditaria

B. Izquierdo Villarroya¹, S. Laglera Trébol¹, J. A. Girón Mombiola¹, J. A. Sánchez Tirado¹, C. Cassinello Ogea¹, J. Ruiz Tramazayes¹

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Resumen

Las macrotrombocitopenias son un grupo heterogéneo de enfermedades con trombocitopenia y plaquetas gigantes que pueden incluir otros hallazgos como nefritis hereditaria, sordera neurosensorial, inclusiones leucocitarias y cataratas. Su tendencia al sangrado es muy variable, por una disminución de los niveles de la expresión del complejo GPIb-V-IX en la superficie de las plaquetas que implica una alteración de la adhesión y de la agregación plaquetaria. Los cinco desórdenes plaquetarios, autosómicos dominantes que asocian macrotrombocitopenia son los síndromes de May-Hegglin, Epstein, Alport-like con macrotrombocitopenia, Fechtner y Sebastian. La mutación genética causante se localiza en el gen 9 (MYH9) para la cadena pesada de la miosina no muscular IIA, NMMHC-IIA, que se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q12.3-q13.2). La macrotrombocitopenia más recientemente descrita es el síndrome de Sebastian, que consiste en una trombocitopenia con plaquetas gigantes e inclusiones leucocitarias.

Describimos el caso de una paciente con síndrome de Sebastian programada para amputación abdominoperineal por neoplasia de recto. En el preoperatorio se objetivó una trombocitopenia aislada (35.000 plaquetas/ μ L) con volumen plaquetario medio de 13 fl. Se realizó transfusión profiláctica de plaquetas antes de la intervención que transcurrió sin incidencias. En el postoperatorio requirió la transfusión de concentrados de hematíes por sangrado abundante y la evolución fue favorable. Las implicaciones anestésicas son poco conocidas, por el escaso número de casos descritos y no se ha encontrado bibliografía sobre su manejo anestésico, pero la trombocitopenia y la tendencia al sangrado son un reto para el anesestesiólogo.

Palabras clave:

Síndrome de Sebastian, anestesia, macrotrombocitopenias hereditarias. Complicaciones: hemorragia.

Anesthesia in Sebastian syndrome, a new hereditary macrothrombocytopenia

Summary

The macrothrombocytopenias make up a heterogeneous group of disease involving thrombocytopenia and giant platelets; other clinical or laboratory findings, such as hereditary nephritis, sensorineural hearing loss, leukocyte inclusions, and cataracts, may also be present. The tendency to bleeding is highly variable and is due to decreased expression of the GPIb-V-IX complex on the surface of platelets, leading to altered platelet-vessel wall and platelet-platelet interactions. The 5 autosomal dominant giant-platelet disorders that are associated with macrothrombocytopenia are May-Hegglin anomaly, Epstein, Fechtner, and Sebastian syndromes, and Alport-like syndrome with macrothrombocytopenia. The mutation responsible is in gene 9 (MYH9) coding for the nonmuscle myosin heavy chain IIA that has been identified in the long arm of chromosome 22 (22q12.3-q13.2). The most recently described macrothrombocytopenia is Sebastian syndrome, consisting of thrombocytopenia with giant platelets and leukocyte inclusions.

We report the case of a woman with Sebastian syndrome scheduled for abdominoperineal resection for rectal carcinoma. Preoperative studies revealed isolated thrombocytopenia (35,000 platelets/ μ L) and a mean platelet volumen of 13 fL. Preoperative prophylactic platelet transfusion was carried out with no adverse events. After a postoperative transfusion of packed red cells, needed because of abundant bleeding, clinical course continued to be satisfactory. The anesthetic implications of this syndrome are not well known because few cases have been reported in the literature, and none was found that describes anesthetic management. Nevertheless, thrombocytopenia and the tendency to bleeding present challenges to the anesthesiologist.

Key words:

Sebastian syndrome. Anesthesia. Hereditary macrothrombocytopenia.

¹FEA de Anestesia.

Correspondencia:

Dra. Blanca Izquierdo Villarroya.
C/ Isla Graciosa 9, 2º B. 50015 Zaragoza, España.
E-mail: blizvi@comz.org

Aceptado para su publicación en junio de 2003.

Introducción

Las macrotrombocitopenias hereditarias son un grupo heterogéneo de enfermedades que asocian trombocitopenia y plaquetas gigantes. Pueden incluir todos o algunos de los siguientes rasgos clínicos: nefritis hereditaria, sordera neurosensorial, cataratas e inclusiones leucocitarias. La tendencia hemorrágica suele ser leve y de tipo mucocutáneo en los casos en los que ésta existe (alrededor del 40%), si bien también se ha descrito algún caso de hemorragia postoperatoria grave^{1,2}. La mayoría de los pacientes no requieren tratamiento, excepto cuando van a ser sometidos a algún procedimiento invasivo.

Los cinco desórdenes plaquetarios, autosómicos dominantes, que asocian macrotrombocitopenia son los síndromes de May-Hegglin, Epstein, Alport-like con macrotrombocitopenia, Fechtner y Sebastian³. Hasta hace dos años, eran macrotrombocitopenias de etiología desconocida. Su fenotipo y sus rasgos morfológicos hicieron pensar en un posible eslabón genético. Los síndromes de May-Hegglin, Sebastian y Fechtner poseen inclusiones leucocitarias (cuerpos de Döhle)⁴. El síndrome de Fechtner es distinguido por los rasgos clínicos adicionales de la sordera neurosensorial, cataratas y nefritis. El síndrome de Alport-like es similar al de Fechtner, excepto en que las inclusiones leucocitarias no han sido descritas y se diferencia de la forma clásica, ligada al X, del síndrome de Alport en que la mutación genética COL4A5 no está presente. Finalmente, el síndrome de Epstein es similar al de Fechtner y al Alport-like, excepto en las cataratas e inclusiones leucocitarias que no han sido descritas.

Recientemente se ha identificado la mutación genética que los origina; se trata de una mutación alélica del gen 9 (MYH9) para la cadena pesada de la miosina no muscular IIA, NMMHC-IIA⁵⁻¹⁰, que se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 22 (22q12.3-q13.2)¹¹⁻¹⁴. Todos estos datos sugieren que estos cinco desórdenes plaquetarios están causados por mutaciones en el gen MYH9, por lo que se propone el nombre del "síndrome de MYH9" para agruparlos a todos⁷.

La base biológica que justificaría la tendencia al sangrado en May-Hegglin y en el síndrome de Sebastian ha sido recientemente descrita por Dipumpo et al¹⁵, que demostró una disminución de los niveles de la expresión del complejo GPIb-V-IX en la superficie de las plaquetas de estos pacientes. Esto implicaría una anormal adhesión de la plaqueta al vaso así como de la anormal agregación plaqueta-plaqueta causada por unos niveles descendidos de GPIb-V-IX.

El síndrome de Sebastian, descrito en 1990 por Greinacher et al.², consta de trombocitopenia con pla-

quetas gigantes e inclusiones leucocitarias similares a los del Fechtner, pero sin evidencia de sordera neurosensorial y nefritis como en el síndrome de Alport. Las inclusiones leucocitarias se distinguen de las de la May-Hegglin en que son áreas citoplasmáticas desprovistas de organelas, de menor tamaño y aspecto más irregular. Estas inclusiones no se encuentran separadas del citoplasma por ningún tipo de membrana (como ocurre en la May-Hegglin) y, en algunas familias, también se han hallado partículas de glucógeno y algunos filamentos distribuidos irregularmente y elementos del retículo endoplásmico liso^{2,16,17}.

Presentamos el caso de una mujer con síndrome de Sebastian con tendencia al sangrado leve pero recurrente, programada para amputación abdominoperineal por neoplasia de recto. Describimos el manejo anestésico y las consideraciones a tener en cuenta en estos enfermos.

Caso clínico

Mujer de 26 años, 68 Kg de peso y 162 cm de altura; ASA II con antecedentes personales de síndrome de Sebastian con gingivorragias ocasionales, anemia ferropénica, esquizofrenia y depresión en tratamiento con olanzapina 10 mg/24h y risperidona 6 mg/24 h. La paciente fue remitida a nuestro centro para estudio de rectorragias de repetición. Con el diagnóstico de adenocarcinoma de recto y tras completar el estudio de extensión se programó para amputación abdominoperineal.

El estudio preoperatorio era normal a excepción de la valoración hemostática que demostró una trombocitopenia aislada (35.000 plaquetas/ μ l), siendo normales los parámetros de la hemostasia plasmática y del tiempo de hemorragia realizado por técnica de Ivy; la revisión del frotis de sangre periférica mostró la presencia de plaquetas grandes, hecho que se corroboró por una elevación del volumen plaquetario medio (VPM) revelado por el autoanalizador (13 fl; normal 7,4-10,4). Se realizó transfusión profiláctica de plaquetas (8 unidades) antes de la intervención, objetivándose 80.000 plaquetas/ μ l (VPM 11,6 fl) en el control postransfusional.

En quirófano se monitorizó el ECG en derivaciones DII y V5, la presión arterial no invasiva y la saturación periférica de oxígeno (SpO₂) mediante pulsioximetría. Tras la venoclisis, con cánula del 18 G, se premedicó a la paciente con 0,01 mg/Kg de atropina y 2 mg de midazolam i.v.

Se preoxigenó a la paciente con O₂ al 100% durante 3 min. La inducción se realizó con 4,5 μ g/Kg de fentanilo y 2,2 mg/Kg de propofol, con 0,2 mg/Kg de cisatracurio para la relajación muscular. La intubación se llevó a cabo sin dificultad, por vía orotraqueal, con un tubo Mallinckrodt® de baja presión del número 7,5. Una vez realizada la inducción anestésica se monitorizó la diuresis horaria, la presión venosa central (PVC) (yugular interna derecha) y el EtCO₂. Para el mantenimiento anestésico se utilizó O₂/aire al 50%, sevoflurano al 1%, 0,06 mg/Kg/h de cisatracurio y 7,5 μ g/Kg/h de fentanilo.

La intervención quirúrgica consistió en una amputación abdominoperineal de Miles más colostomía terminal definitiva, que se realizó en 160 min. Las pérdidas hemáticas calculadas en el intraoperatorio fueron de 1100 ml. Durante la intervención se administraron 4000 ml de cristaloides y 1000 de coloides, manteniéndose, en todo momento, la estabilidad hemodinámica de la paciente.

Al finalizar la intervención, la enferma fue trasladada a la unidad de reanimación (REA). Se mantuvo sedada, con propofol a concentraciones de 3 mg/Kg/h, y con ventilación asistida, hasta comprobar el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica y la ausencia de sangrado postoperatorio inmediato. Se procedió a su extubación, sin incidencias, a la hora de su ingreso en la unidad. La paciente permaneció en la REA durante 24 horas, donde se le transfundieron dos concentrados de hematíes por presentar una pérdida sanguínea estimada, en las primeras 24 horas, de un 27% de su volemia; con taquicardia, hipotensión, signos de hipoxia tisular (saturación periférica de oxígeno del 94%, palidez, frialdad), hematocrito de 24% y una hemoglobina de 7,5 mg/dl. No se necesitaron transfundir más plaquetas en el postoperatorio, pues se mantuvieron unos recuentos plaquetarios superiores a 50.000 plaquetas/ μ l y no se evidenciaron signos de hemorragia masiva. Posteriormente fue trasladada a planta, continuando una evolución favorable que permitió darle el alta al 12º día de postoperatorio, sin complicaciones.

Discusión

El hallazgo de trombocitopenias aisladas y asintomáticas en controles hematológicos rutinarios es un fenómeno observado con frecuencia debido al empleo de autoanalizadores en la práctica diaria. La valoración de la morfología plaquetaria en el frotis de sangre periférica es importante para descartar la presencia en el mismo de plaquetas grandes que oriente hacia un posible diagnóstico de síndromes hereditarios de macrotrombocitopenia. Este diagnóstico con frecuencia se obvia o equivoca con el de trombocitopenia de origen inmune¹⁸, lo cual conduce a decisiones terapéuticas ineficaces y potencialmente perjudiciales¹⁹. En el caso que presentamos, el diagnóstico del síndrome de Sebastian ya estaba hecho; pero consideramos fundamental la comunicación y la estrecha colaboración con el servicio de hematología, ante el hallazgo de una trombocitopenia aislada con un incremento del VPM y la sospecha de una macrotrombocitopenia hereditaria, para valorar la morfología plaquetaria en el frotis de sangre periférica.

La May-Hegglin fue la primera macrotrombocitopenia descrita y asocia inclusiones leucocitarias⁴. En 1972, Epstein describió dos familias con trombocitopenia y plaquetas gigantes junto con características del síndrome de Alport²⁰, incluyendo sordera neurosenso-

rial y nefritis heredada de manera autosómica dominante (AD)²¹. En 1985 fue descrito el síndrome de Fechtner, que es un trastorno plaquetario caracterizado por la presencia de macrotrombocitopenia asociada a la presencia de inclusiones granulocitarias morfológicamente características y manifestaciones clínicas propias del síndrome de Alport, como nefritis intersticial, sordera y alteraciones oculares (principalmente opacidades del cristalino)^{16,22}. La afectación renal y la sordera no suelen ocurrir hasta la tercera o cuarta década de la vida²⁰.

La última macrotrombocitopenia descrita, en 1990, ha sido el síndrome de Sebastian. Puede sospecharse por el hallazgo en el frotis rutinario de sangre periférica de una macrotrombocitopenia (confirmada por un VPM) junto con la observación de inclusiones leucocitarias citoplasmáticas de localización generalmente periférica. Por tanto, el hallazgo de una macrotrombocitopenia con inclusiones granulocitarias de tipo Fechtner en ausencia de cualquiera de las manifestaciones clínicas que constituyen el síndrome de Alport es compatible con el diagnóstico de síndrome de Sebastian.

La miosina no muscular IIA (MYHIIA) se expresa en diferentes tejidos, incluyendo plaquetas, leucocitos, riñón y cóclea. Forma parte de un complejo enzimático que se une a la actina, tiene actividad ATPasa, y es necesaria para la actividad motora²³. Los estudios genéticos sugieren que las mutaciones en el gen MYH9 están involucradas en la patogénesis de las macrotrombocitopenias hereditarias. Se identificaron mutaciones del mismo en el 74% de los individuos afectados; las encontradas con más frecuencia son: R702C, D1424N, E1841K, y R1933X. La R702C y R702H sólo se vieron asociadas con Fechtner, Epstein o Alport-like y definen una alteración en la MYHIIA implicada en la patogénesis combinada de macrotrombocitopenia, nefritis y sordera. Los E1841K, D1424N, y R1933X eran comunes en May-Hegglin y Fechtner.

Todos estos síndromes comparten la tríada de trombocitopenia, plaquetas grandes e inclusiones leucocitarias características. El número de plaquetas puede variar entre 120.000 plaquetas/ μ l en los casos leves y las 20.000 plaquetas/ μ l en los casos graves, con un volumen plaquetario medio de 15-20 fl. El número de megacariocitos y la cinética de las plaquetas son generalmente normales. La transfusión profiláctica de plaquetas está indicada en pacientes con trombocitopenia a los cuales hay que practicar algún procedimiento invasivo. Dependiendo del territorio anatómico donde se vaya a realizar el procedimiento y de la naturaleza del mismo, variará el soporte transfusional. Como guía, en ausencia de otra coagulopatía asociada, se recomiendan recuentos plaquetarios superiores a 50.000 plaquetas/ μ l. El tratamiento con este hemoderi-

TABLA I
Formas hereditarias de trombocitopenia

	Grado de trombocitopenia	Tamaño de las plaquetas	Función plaquetaria	Megacariocitos y características de la médula ósea	Herencia
May-Hegglin	Leve	Grande	Normal	Fragmentación defectuosa de los megacariocitos	Autosómica dominante
Bernard-Soulier	Moderada	Grande	Defecto de agregación a la ristocetina	Número normal de megacariocitos, pero producción y supervivencia de las plaquetas defectuosa	Autosómica recesiva
Montreal Platelet	Moderada	Grande	Defecto de agregación a trombina, normal con ristocetina, ADP y colágeno	Parecido al síndrome de Bernard-Soulier	Autosómica dominante
Gray Platelet	Moderada	Grande, tinte claro	Respuesta variable al colágeno	Normal o número incrementado de megacariocitos pero mal granulado	Autosómica dominante
Síndrome de Ebstein Síndrome de Alport	Moderada a severa	Grande	Variable anormal agregación a ADP y colágeno, pero puede estar asociado con uremia	Normal	Autosómica dominante
Fechtner	Moderada	Grande	Normal	Normal	Autosómica dominante
Sebastian	Moderada	Grande	Normal	Normal	Autosómica dominante
Wiskott-Aldrich	Severa	Pequeña	Normal	Normal o megacariocitos incrementados, trombopoyesis inefectiva con fragmentación nuclear	Ligada al X
Greeaves	Leve a moderado	VPM puede ser normal, pero el tamaño de las plaquetas varía de pequeño a grande	Defecto de agregación al ADP epinefrina y colágeno	Megacariocitos anormales, incluyendo nuclear/citoplasmática, inclusiones leucocitarias e incremento división nuclear	Autosómica dominante

vado no está indicado en las trombocitopenias periféricas de causa autoinmune, excepto en caso de presentar una hemorragia grave en el sistema nervioso central o en tracto digestivo²⁴. En el caso que describimos, la trombopenia era de moderada a grave (35.000 plaquetas/ μ l), con un VPM discretamente aumentado de 13 fl por lo que se realizó transfusión profiláctica de plaquetas antes de la intervención.

Las manifestaciones clínicas hematológicas pueden ser muy variables. La mayoría de los pacientes presentan una historia de tendencia al sangrado de carácter leve pero recurrente o están asintomáticos, aunque también se han descrito pacientes que han presentado hemorragias postquirúrgicas intensas^{1,2}. En el caso que presentamos, al realizarle una anamnesis dirigida, la paciente refería historia de gingivorragias sin otra sintomatología.

La anemia aguda es casi siempre debida a una

hemorragia y en este caso el tratamiento irá dirigido a reponer la volemia con soluciones cristaloides y coloides. En un enfermo adulto previamente sano, pérdidas de hasta un 25% de la volemia son toleradas y no precisan de transfusión. La causa de la hemorragia y la rapidez de la misma deberán determinar la actuación terapéutica. Una vez restablecida la volemia y controlada la hemorragia, cifras de hemoglobina entre 7-9 g/dl son suficientes para mantener a un adulto con una buena oxigenación hística, y solamente se transfundirán si existen síntomas de hipoxia tisular²⁴. En nuestro caso, la estabilidad hemodinámica intraoperatoria se mantuvo con cristaloides (4000 ml) y coloides (1000 ml). La pérdida sanguínea estimada en las primeras veinticuatro horas fue del 27% de su volemia, con repercusión hemodinámica y signos de hipoxia tisular (palidez, frialdad, saturación de oxígeno del 94%), hematocrito de 24% y una hemoglobina de 7,5 mg/dl;

por lo que se decidió transfundir dos concentrados de hemáties que fueron suficientes para mejorar la situación clínica de la paciente (Hb de 9 mg/dl y Hto de 28% postransfusional).

El diagnóstico diferencial de las macrotrombocitopenias es muy amplio, debiendo realizarse con aquellas alteraciones que presentan trombocitopenia asociada con plaquetas grandes (elevado volumen plaquetario medio): el síndrome de Bernard-Soulier, el síndrome de Montreal Platelet, el síndrome Gray Platelet y púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI) (Tabla I). De la misma manera, hay que hacer diagnóstico diferencial con patologías que puedan causar trombocitopenia debida a una trombopoyesis ineficaz: síndrome Wiskott-Aldrich, síndrome de Greaves, déficit de trombopoyetina y anemia megaloblástica. Finalmente, en el diagnóstico diferencial, incluiremos aquellas situaciones en las que puedan estar presentes las inclusiones leucocitarias, cuerpos de Döhle: septicemia, alteraciones mieoloproliferativas y embarazo.

La PTI es la causa más común de trombocitopenia en la infancia y también se asocia con la presencia de plaquetas grandes²⁵. El diagnóstico diferencial con la PTI puede ser difícil, pero es importante realizarlo para evitar los tratamientos agresivos, como la terapia prolongada con esteroides y especialmente la esplenectomía que son innecesarios en el síndrome de Sebastian.

Las macrotrombocitopenias pueden estar subestimadas, y se recomienda obtener una historia familiar detallada con especial énfasis en una historia de trombocitopenia, sordera, cataratas, nefritis o fallo renal cuando evaluamos a un niño con trombocitopenia²⁶. La presentación de este caso clínico se justifica por la escasa información existente de pacientes anestesiados con alguno de los desórdenes que se incluyen en el síndrome MYH9, ya que no hemos encontrado en la revisión bibliográfica ninguna descripción del manejo anestésico en el síndrome de Sebastian, tan sólo en la anomalía de May-Hegglin. Se ha descrito la utilización, sin incidencias, de agentes anestésicos inhalatorios (sevoflurano y óxido nítrico) y relajantes musculares (vecuronio) en el contexto de una anestesia general²⁷. Así mismo se ha realizado anestesia espinal para cesárea, después de transfundir plaquetas, sin incidencias; en estos casos se recomienda un manejo anestésico programado, incluida una información exhaustiva a la paciente, y una cuidadosa coordinación obstétrica y anestésica^{28,29}.

El empleo de anestesia locorregional podría ser controvertido, por la tendencia al sangrado de estos pacientes y el riesgo potencial de hematoma epidural. La incidencia del hematoma epidural tras un bloqueo peridural es de 1/150000 casos, mientras que tras un

bloqueo subaracnoideo se estima en 1/220000^{30,31}. Como factores predisponentes para la aparición de un hematoma epidural asociados a bloqueos peridurales podemos destacar la inserción traumática del catéter, la administración de elevadas dosis de heparina endovenosa en cirugía vascular, las coagulopatías previas, los trastornos fibrinolíticos, las anomalías vasculares congénitas, la administración de aspirina, antiagregantes u otros antiinflamatorios no esteroideos, la profilaxis con HBPM³², las trombocitopenias y las movilizaciones de los catéteres cuando se realiza una técnica continua³³. En el caso que presentamos, no se optó por una anestesia combinada (epidural y general) por la trombocitopenia así como la falta de colaboración de la paciente debido a su trastorno psiquiátrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pujol-Moix N. Macrotrrombocitopenias constitucionales sin anomalías funcionales valorables. En: Pujol-Moix N, ed. Trombocitopenias. Madrid: Mosby/Doyma; 1995. p. 313-322.
2. Greinacher A, Nieuwenhuis HK, White JG. Sebastian platelet syndrome: a new variant of hereditary macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions. *Blut* 1990; 61: 282-288.
3. Martignetti J. Five (un) easy pieces: the MYH9-related giant platelet syndromes. *Haematologica* 2002; 87: 897-898.
4. May R. Leukozyteneinschlusse. *Dtsch Arch Klin Med* 1909; 96: 1.
5. Kelley MJ, Jawien W, Ortel TL, Korczak JF. Mutation of MYH9, encoding non-muscle myosin heavy chain A, in May-Hegglin anomaly. *Nat Genet* 2000; 26: 106-108.
6. Seri M, Cusano R, Gangarossa S, Caridi G, Bordo D, Lo Nigro C, et al. Mutations in MYH9 result in the May-Hegglin anomaly, and Fechtner and Sebastian syndromes. *Nat Genet* 2000; 26: 103-105.
7. Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, Rozenfeld-Granot G, Carlsson LE, Savige J, et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1033-1045.
8. Kunishima S, Matsushita T, Kojima T, Amemiya N, Choi YM, Hosaka N, et al. Identification of six novel MYH9 mutations and genotype-phenotype relationships in autosomal dominant macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions. *J Hum Genet* 2001; 46: 722-729.
9. Kunishima S, Kojima T, Matsushita T, Tanaka T, Tsurusawa M, Furukawa Y, et al. Mutations in the NMMHC-A gene cause autosomal dominant macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions (May-Hegglin anomaly/Sebastian syndrome). *Blood* 2001; 97: 1147-1149.
10. Seri M, Savino M, Bordo D, Cusano R, Rocca B, Meloni J, et al. Epstein syndrome: another renal disorder with mutations in the nonmuscle myosin heavy chain 9 gene. *Hum Genet* 2002; 110: 182-186.
11. Toren A, Amariglio N, Rozenfeld-Granot G, Simon AJ, Brok-Simoni F, Pras E, et al. Genetic linkage of autosomal-dominant Alport syndrome with leukocyte inclusions and macrothrombocytopenia (Fechtner syndrome) to chromosome 22q11-13. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1711-1717.
12. Kunishima S, Kojima T, Tanaka T, Kamiya T, Ozawa K, Nakamura Y, et al. Mapping of a gene for May-Hegglin anomaly to chromosome 22q. *Human Genet* 1999; 105: 379-383.
13. Martignetti JA, Heath KE, Harris J, Bizarro N, Savoia A, Balduini CL, et al. The gene for May-Hegglin anomaly localizes to a <1Mb region on chromosome 22q12.3-13.1. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1449-1454.
14. Cusano R, Gangarossa S, Forabosco P, Caridi G, Ghiggeri GM, Russo G, et al. Localisation of the gene responsible for Fechtner syndrome in a region <600 Kb on 22q11-q13. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 895-899.
15. Di Pumpo M, Noris P, Pecci A, Savoia A, Seri M, Ceresa IF, et al. Defective expression of GPIIb/IX/V complex in platelets from patients

- with May-Hegglin anomaly and Sebastian syndrome. *Haematologica* 2002; 87: 943-947.
16. Peterson LC, Rao KV, Crosson JT, White JG. Fechtner syndrome—a variant of Alport's syndrome with leukocyte inclusions and macrothrombocytopenia. *Blood* 1985; 65: 397.
 17. Greinacher A, Mueller-Eckhardt C. Hereditary types of thrombocytopenia with giant platelets and inclusion bodies in the leukocytes. *Blut* 1990; 61: 53-60.
 18. Cahill MR, Newland A. Is it refractory idiopathic thrombocytopenic purpura?. *Lancet* 1997; 349: 1066.
 19. Aguilar C, Lucia JF, Gómez A, Navarro MD. Síndrome plaquetario de Sebastian: Descripción de dos casos y revisión de la literatura. *Sangre* 1998; 43: 262-264.
 20. Alport AC. Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis. *Br Med J* 1927; 1: 504.
 21. Epstein CJ, Sahud MA, Piel CF, Goodman JR, Bernfield MR, Kushner JH, Albin AR. Hereditary macrothrombocytopenia, nephritis, and deafness. *Am J Med* 1972; 52: 299.
 22. Gershoni-Baruch R, Baruch Y, Viener A, Lichtig C. Fechtner syndrome: clinical and genetic aspects. *Am J Med Gen* 1988; 31: 357-367.
 23. Sellers JR. Myosins: a diverse superfamily. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1496: 3-22.
 24. Algora M, Fernández A, Gómez JL, Martín C, Prats I, Puig N, et al. Guía sobre la indicación de la transfusión de glóbulos rojos, plaquetas y productos plasmáticos en España. *Med Clin (Bar)* 1999; 113: 471-474.
 25. Waters AH. Autoimmune thrombocytopenia: clinical aspects. *Semin Hematol* 1992; 29: 18.
 26. Young G, Luban NL, White JG. Sebastian syndrome: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1999; 61: 62-65.
 27. Suzuki H, Fukuda H, Hirabayashi Y, Saitoh K, Igarashi T, Shimizu R. Anesthetic management of a patient with May-Hegglin anomaly. *Masui* 2000; 49: 899-900.
 28. Nelson LH, Dewan DM, Mandell GL. Obstetric and anesthetic considerations in the May-Hegglin anomaly. A case report. *J Reprod Med* 1993; 38: 311-313.
 29. Kotelko DM. Anaesthesia for caesarean delivery in a patient with May-Hegglin anomaly. *Can J Anaesth* 1989; 36: 328-330.
 30. Wikinski J, Bollini C. Complicaciones neurológicas de la anestesia regional periférica y central. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 1999. p. 135-143.
 31. Tryba M. Rückmarksnahe regionalanästhesie und niedermolekulare heparine: Pro. *Anäst Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993; 28: 179-181.
 32. Horlocker TT. Tromboprofilaxis y anestesia neuroaxial: mantener la vigilancia para evitar efectos adversos. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2001; 48: 255-257.
 33. Horlocker TT, Wedel DJ, Offrod KP. Does preoperative antiplatelet therapy increase the risk of hemorrhagic complications associated with regional anesthesia? *Anaesh Analg* 1990; 70: 631-634.