

Tromboastenia de Glanzmann

GLANZMANN'S THROMBOASTHENIA

LIDIA PATRICIA VALDIVIESO FALCÓN¹, HERNÁN ROBERTO AJALCRIÑA GUERRERO²,
ROXANA CONTRERAS MALDONADO³

RESUMEN

La tromboastenia de Glanzmann es una rara enfermedad hereditaria hematológica caracterizada definida por la deficiencia o anomalía del complejo glicoproteína (GP) IIB-IIIa. Los síntomas al debut pueden ser eventos hemorrágicos, principalmente epistaxis, púrpura. Se describe el curso clínico y el manejo de un lactante de cuatro meses de edad con Tromboastenia de Glanzmann.

Palabras clave: tromboastenia de Glanzmann, trastorno en la función plaquetaria.

ABSTRACT

Glanzmann's thrombasthenia is a rare inherited hematological disorder defined by deficiency or abnormality of the glycoprotein (GP) IIB-IIIa complex. Presenting symptoms are hemorrhagic events, mainly epistaxis, purpura. We describe the clinical course and management of a four months old boy with Glanzmann's thrombasthenia.

Keys words: Glanzmann's thromboasthenia, disorder in platelet function.

INTRODUCCIÓN

La tromboastenia de Glanzmann (TG) fue descubierta en Berna, Suiza en 1918 por un pediatra llamado Glanzmann quien la definió como una "tromboastenia hemorrágica hereditaria". En 1956 Braunsteiner y Pakesch revisaron desórdenes de la función plaquetaria y describieron la tromboastenia

como una enfermedad caracterizada por plaquetas normales que fallan en la agregación y retracción del coágulo ^(1,2). Los hallazgos diagnósticos incluyeron la ausencia de agregación plaquetaria como observación primaria y se consideraron en el reporte en 15 pacientes franceses por Caen y colaboradores en 1964 ^(3,4).

Dentro de las púrpuras trombopáticas, la TG, es un defecto plaquetario congénito infrecuente, con una incidencia de 1 por millón ⁽³⁾. La TG es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a varones y mujeres, siendo más frecuente en consanguíneos. En una casuística americana de 177 pacientes solo 12 fueron de Estados Unidos, mientras que 55 fueron israelíes y 42 del sur de la India; y algunos casos en grupos étnicos como hindúes, iraquíes y tribus nómades jordanas ⁽⁴⁾.

La TG es producida por la ausencia, reducción o disfunción del complejo receptor específico de membrana: glicoproteína IIB/IIIa (GP IIB/IIIa), caracterizadas por ser receptores de adhesión. Cuando las plaquetas son activadas en el plasma, el complejo glicoproteína IIB-IIIa, experimenta uno o más cambios conformacionales para unirse al fibrinógeno. Su defecto trae como consecuencia problemas en la agregación plaquetaria ⁽¹⁾.

CASO CLÍNICO

Lactante varón de 4 meses de edad que presenta lesiones equimóticas de 1 cm de diámetro en manos y pies acompañadas de petequias en extremidades de un mes de evolución. En forma súbita presenta epistaxis sin antecedente previo de traumatismo, petequias en paladar blando y extremidades, además de equimosis en dorso de manos y pies. Fue hospitalizado para estudio.

El paciente es producto de cuarta gestación sin eventualidades, de padres no consanguíneos;

¹ Médico Residente Pediatría I año. Universidad Nacional Mayor de San Marcos Lima - Perú. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima - Perú.
² Médico Residente Pediatría I año. Universidad Nacional Federico Villarreal Lima Perú. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima - Perú.
³ Interna de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima - Perú.

nacido de parto eutócico, presenta hemorragia subconjuntival en el ojo derecho, no sangrado del cordón umbilical. No historia de sangrado previo, ni de transfusiones sanguíneas. Cuenta con inmunizaciones completas para la edad, desarrollo psicomotor adecuado; aún no inicia alimentación complementaria. Dos semanas antes del ingreso cursa con cuadro respiratorio alto que persiste hasta la hospitalización.

No hay antecedentes familiares de sangrados, petequias, equimosis o hematomas. Un hermano y dos hermanas sanos.

Al examen se le encuentra despierto, activo, piel pálida y múltiples lesiones purpúricas (equimosis y petequias) localizadas en miembros superiores e inferiores. No se encuentra visceromegalia, ni adenomegalias; resto del examen es normal.

Exámenes auxiliares. Hemograma: leucocitos 10 500/mm³, hemoglobina 8,9 mg/dl, hipocromía poiquilocitosis, plaquetas 450 000/mm³ con presencia de macroplaquetas, tiempo de coagulación (TC) 6 minutos, tiempo de sangría (TS) 2 minutos, tiempo de protrombina (TP) 13,6 razón 0,99, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) 44,7 razón 1,19. Al tercer día de hospitalización se realiza un control: TP 13,6 razón 0,99, TTPa 37,1 razón 0,98, tiempo de trombina (TT) 24,7, fibrinógeno 364,9 mg/dl, TC 4 minutos, TS 5 minutos, dosaje de factor VIII 128,8%. Pruebas

de agregación plaquetaria: adenosindifosfato (ADP), colágeno, epinefrina, trombina y ácido araquidónico: ausentes; ristocetina disminuida.

Durante la hospitalización no se evidencia sangrado activo, presenta petequias y equimosis en extremidades. Evoluciona en forma favorable y sale de alta con controles externos por el servicio de Hematología Pediátrica.

DISCUSIÓN

La TG es un síndrome autosómico recesivo que afecta a los megacariocitos, está caracterizado por una alteración en la agregación plaquetaria en respuesta a múltiples agonistas fisiológicos. Se debe a anomalías del receptor GPIIb/IIIa, este receptor es requerido para la agregación plaquetaria, cuando el receptor es anormal o está ausente los agonistas fisiológicos (ADP, epinefrina, trombina, colágeno y tromboxano A₂) fallan al inducir la agregación plaquetaria resultando un defecto en la formación del coágulo y excesivo sangrado.

El receptor GPIIb/IIIa es muy importante para captar el fibrinógeno del plasma; está compuesto por 2 subunidades, ambas son requeridas para la función adecuada. La subunidad GPIIIa puede también combinarse con la subunidad V-integrina para formar el receptor VR3 vitronectina. Los



Figura 1. Lesiones purpúricas, nótese las equimosis y petequias.

pacientes con defectos en GPIIIa son deficientes en VR3, mientras que los pacientes con defectos en GPIIb tienen un normal o incrementado número de receptores VR3 de las plaquetas ⁽¹⁾.

En la TG la aglutinación con ristocetina (interacción GPIb/IX-FvW -Factor de coagulación IX/factor de von Willebrand) es normal, pero las agregaciones plaquetarias a los agonistas convencionales (unión GPIIb/IIIa-fibrinógeno) son defectuosas. Diferentes anomalías moleculares han sido identificadas en esta patología.

Dentro de las manifestaciones algunos pacientes pueden presentar una variedad clínica que van desde erosiones mínimas hasta tener hemorragias severas o potencialmente fatales ⁽¹⁾. Los síntomas de sangrado son claramente definidos como: lesiones purpúricas, epistaxis, sangrado gingival, menorragias y menos frecuentemente sangrado gastrointestinal, hematuria, hemartrosis, hematoma muscular y sangrado en el sistema nervioso central ^(5,6). El sangrado puede aparecer tras un trauma, estornudo, tos, llanto, erupción dental y hasta un simple resfrío común. También pueden aparecer sangrados como complicaciones tras procedimientos como extracciones dentales, cirugías y en el periodo de alumbramiento ⁽¹⁾. La epistaxis es la causa más común de sangrado severo y es típicamente más severo en la infancia ⁽⁵⁾. Los síntomas hemorrágicos ocurren solo en pacientes homocigóticos de Tromboastenias de Glanzmann, mientras que la condición heterocigótica es mayormente asintomática. En muchos de los casos, los síntomas de sangrado pueden manifestarse rápidamente después del nacimiento aunque ocasionalmente el diagnóstico se hace en etapas avanzadas de la vida. En general el sangrado tiende a disminuir con la edad ⁽⁷⁾.

Para el diagnóstico de la TG debemos encontrar: a) recuento y morfología plaquetaria normal, b) ausencia absoluta o parcial de la retracción del coágulo, c) defectos en la agregación plaquetaria inducidos por agonistas: ADP, colágeno, ácido araquidónico (AA) y trombina, d) agregación con ristocetina normal, e) el tiempo de sangría normal o prolongado. Las deficiencias en la respuesta plaquetaria al AA pueden apuntar tanto a una anomalía hereditaria en la formación de tromboxano A2 o un defecto de función plaquetaria

temporalmente adquirida a través de la ingestión de aspirina. La TG es la única enfermedad en la que la agregación plaquetaria es defectuosa a todos los agonistas, mientras que la retracción del coágulo ausente es otra característica frecuente. La deficiencia de integrina plaquetaria IIb β 3 debe ser confirmada en pacientes nuevos y esto debe de hacerse con anticuerpos monoclonales y citometría de flujo. La detección de rasgos de integrina plaquetaria α IIb β 3 intracelulares por Western Blot puede dar pistas sobre la identidad de los genes afectados.

El Analizador de la función Plaquetaria (PFA-100) es el prototipo de una nueva generación de análisis rápido en sangre designado para despistaje de defectos de la función plaquetaria. El PFA-100 está prolongado en la mayoría de pacientes con una severa disfunción plaquetaria congénita o adquirida ⁽⁶⁾.

Se ha intentado el diagnóstico prenatal realizando la medición de α IIb β 3 en las plaquetas aisladas de la sangre del cordón umbilical, pero se ha observado un riesgo elevado de hemorragia y de aborto espontáneo. La presencia de estas mutaciones puede ser confirmada usando ADN extraído de las vellosidades coriónicas. El diagnóstico prenatal se ha logrado gracias a los marcadores polimórficos BRCA1 y THRA1 en el cromosoma 171.

En cuanto a la terapéutica, la clave para el éxito es la rápida y apropiada intervención. El sangrado local puede ser tratado con medidas locales tales como selladores de fibrina. La epistaxis y el sangrado gingival son controlados en la mayoría de los casos con taponamiento nasal o la aplicación de trombina en gel, otra forma de parar el sangrado es la presión prolongada en el sitio del corte en la piel o boca.

Si el sangrado no responde a medidas locales y/o drogas antifibrinolíticas está indicado la transfusión de plaquetas, tratamiento estándar del sangrado; sin embargo múltiples transfusiones pueden condicionar anti GP IIb/IIIa y/o inmunización HLA y desarrollar refractariedad a las transfusiones ^(3,4,7).

Actualmente el Factor VIIa recombinante (rFVIIa) representa una alternativa en aquellos pacientes con historia de isoimmunización y/o

refratariedad a transfusiones, siendo usado en asociación con agentes antifibrinolíticos, éste parece incrementar los depósitos de α IIb β 3 de las plaquetas deficientes sobre la matriz subendotelial a través de la interacción con la fibrina formada como resultado de la producción de trombina incrementada ^(2,8,9). El rFVIIa a altas dosis puede mejorar la producción de trombina a través de la unión directa a las plaquetas activadas y o la sobre-expresión del efecto inhibitor del cimógeno FVII lo cual puede contribuir a la eficacia terapéutica en pacientes con TG ^(2,6-9).

Una revisión sugiere que el rFVIIa a 90 mg/Kg cada 2 horas por 3 o más dosis puede ser usado en pacientes con TG que presentan sangrado severo, sin embargo es necesaria la realización de estudios a largo plazo ⁽⁸⁾. También se está realizando estudios de terapia génica en modelos animales con lentivirus que ha mostrado seguridad pero faltan mayores estudios para utilidad en humanos ⁽¹⁰⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nurden A. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:10.
2. Neunert C, Journeycake J. Congenital Platelet Disorders. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2007;21:663-84.

3. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood Rev.* 1990;75:1383-95.
4. Bellucci S, Caen JP. Molecular basis of Glanzmann's thrombasthenia and current strategies in treatment. *Blood Rev.* 2002;16:193-202.
5. Lupien G, Amesse C, Bissonnette D, Lacroix S. Canadian Hemophilia Society. Glanzmann Thrombasthenia. In: *An Inherited Bleeding Disorder.* Montreal: The Society; 2001.
6. Seegmiller A, Sarode S. Laboratory Evaluation of Platelet Function. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2007;21:731-7.
7. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:958-65.
8. Poon MC. The evidence for the use of recombinant human activated factor VII in the treatment of bleeding patients with quantitative and qualitative platelet disorders. *Transfus Med Rev.* 2007;21:223-36.
9. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. *Br J Haematol.* 1997;99:542-7.
10. Ware J. Viral rescue of murine Glanzmann thrombasthenia. *Blood.* 2005;106:2596.

Correspondencia:

Dra. Lidia Patricia Valdivieso

E-mail: patrilid23@hotmail.com