

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

GRADO EN MEDICINA



TRABAJO FIN DE GRADO

**TROMBASTENIA DE GLANZMANN
PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO**

CELIA GARIJO PACHECO

TUTORA: MERCEDES GARRIDO REDONDO (Pediatra, Centro de Salud Tórtola de Valladolid)

TUTORA ASOCIADA: MARIA LUISA SERRANO MADRID (Pediatra, Hospital Santa Bárbara de Soria)

ÍNDICE

-Resumen: Trombastenia de Glanzmann	Pág. 1
-Abstract: Glanzmann's thrombasthenia	Pág. 1
-Introducción:	
○ Hemostasia y Coagulación	Pág. 2
○ Trombastenia de Glanzmann	Pág. 3
-Material y Métodos.....	Pág. 5
-Caso Clínico	Pág. 5
-Discusión:	
○ Diagnóstico	Pág. 7
○ Diagnóstico Diferencial	Pág. 11
○ Profilaxis.....	Pág. 13
○ Tratamiento	Pág. 14
-Conclusiones.....	Pág. 17
-Bibliografía	Pág. 18
-Anexos	Pág. 21

RESUMEN

Trombastenia de Glanzmann: es una enfermedad congénita poco frecuente de herencia autosómico recesiva, caracterizada por un trastorno de la función plaquetaria. Consiste en una mutación genética que afecta a los genes que codifican las glicoproteínas de la membrana plaquetaria dando lugar a deficiencias cualitativas o cuantitativas del receptor de fibrinógeno alfa-IIb-beta3 que se halla en la membrana de las plaquetas, llamado comúnmente GPIIb/IIIa, provocando que el fibrinógeno no pueda unirse a su receptor y por tanto, no pueda unir unas plaquetas con otras, con el consiguiente fallo en la agregación plaquetaria, tiempo de hemorragia alargado y ausencia de retracción del coágulo. El recuento plaquetario, tamaño y morfología es normal. Clínicamente se caracteriza por hemorragia gingival, epistaxis, púrpura, hematomas, períodos menstruales abundantes, hemorragias anormales tras intervenciones quirúrgicas, hemorragias gastrointestinales y hematuria. Presentamos el caso clínico de un varón de 5 años de origen senegalés con antecedentes personales de petequias al nacimiento tras embarazo y parto normales. Presentó hematoma en la zona de punción de vacuna de hepatitis B, sangrados gingivales y múltiples episodios de epistaxis de difícil control que requirieron ingreso en numerosas ocasiones. Tras estudio minucioso se diagnostica de Trombastenia de Glanzmann con ausencia de GP IIb/IIIa debida a una mutación en homocigosis en el gen ITGA2B

ABSTRACT

Glanzmann's thrombasthenia: is a rare congenital disease of autosomal recessive inheritance, characterized by a disruption of platelet function. It consists of a genetic mutation that affects the genes encoding the platelet membrane glycoproteins leading to qualitative or quantitative deficiencies of the fibrinogen receptor alpha-IIb-beta3 found on the platelet membrane, commonly referred to as GPIIb / GPIIIa, causing fibrinogen to be unable to bind to its receptor and therefore, cannot bind some platelets with others, resulting failure in platelet aggregation, elongated bleeding time and absence of clot retraction. The platelet count, size and morphology is normal. Clinically it is characterized by gingival haemorrhage, epistaxis, purpura, hematomas, abundant menstrual periods, abnormal bleeding after surgery, gastrointestinal haemorrhage and hematuria. We present the case of a 5-year-old male of Senegalese origin with a personal history of petechiae at birth after normal pregnancy and labour. He had hematoma in the puncture site of hepatitis B vaccine,

gingival bleeding and multiple episodes of epistaxis difficult to control that required hospitalization on numerous occasions. After a detailed study, Glanzmann's thrombasthenia was diagnosed with absence of GP IIb / IIIa due to a mutation in homozygosis in the ITGA2B gene.

INTRODUCCIÓN

Hemostasia y Coagulación: En condiciones normales, la sangre viaja por los vasos sanguíneos sin que se produzcan trombos ni hemorragias. La hemostasia es el conjunto de procesos fisiológicos que nuestro organismo pone en marcha destinado a evitar la pérdida de sangre cuando se lesiona la pared vascular y mantener un sistema circulatorio cerrado con una presión óptima (1), combinando cuatro mecanismos:

-Vasoconstricción local refleja: reduce el flujo sanguíneo al área afectada, facilitando el contacto y la adhesión de plaquetas a la superficie endotelial. (2)

-Hemostasia primaria: consiste en la formación del tapón hemostático plaquetario:

- Adhesión plaquetaria: Las plaquetas inactivas al llegar a la zona de lesión se unen a las proteínas adhesivas del subendotelio dañado que queda expuesto a la sangre. El factor de von Willebrand que circula por el plasma unido al factor VIII (3), se une a las fibrillas de colágeno del subendotelio y cambia su conformación, permitiendo que se pueda unir a las plaquetas mediante la glicoproteína GP Ia/IIa. A su vez dicho factor, actúa como punto de unión para mantener unidas a las plaquetas y a las fibras de colágeno a través de la glicoproteína Ib/IX. (1,4)
- Activación plaquetaria: Tras la adhesión plaquetaria se genera una pequeña cantidad de trombina (5), que junto con el colágeno y el ADP actúan como agonistas plaquetarios, uniéndose a receptores específicos en la membrana plaquetaria y provocando la activación de dos enzimas de la membrana plaquetaria, fosfolipasa A2 y fosfolipasa C. La activación de la fosfolipasa A2 libera ácido araquidónico que se transforma en tromboxano A2 que aumenta la agregación plaquetaria (2). La activación de fosfolipasa C conlleva la liberación de inositoltrifosfato (IP3) que ayuda a que los gránulos plaquetarios (4) se desplacen hasta la membrana plaquetaria y produce cambios en la morfología plaquetaria, que aumentan su superficie celular para mejorar su adhesión.
- Secreción de gránulos plaquetarios al plasma (1)
- Agregación plaquetaria: Los compuestos liberados de los gránulos plaquetarios (ADP, tromboxano A2, calcio, serotonina...) actúan como potentes inductores de la agregación plaquetaria al promover lugares de unión plaquetarios (glicoproteínas IIb/IIIa) para el

fibrinógeno y en menor medida para el factor von Willebrand y la fibronectina. De esta forma se genera el trombo hemostático plaquetario (plaqueta-fibrinógeno-plaqueta) que se estabilizará mediante la cascada de coagulación gracias a una malla de fibrina.

-Hemostasia secundaria: A la vez que se produce la formación del tapón hemostático plaquetario, se activa la cascada de coagulación, que dará lugar a la formación del tapón hemostático secundario (fibrina, plaquetas y eritrocitos). Existen dos vías distintas para la activación de la coagulación que terminarán en una vía común (6) (Anexo 1).

- Vía intrínseca o de contacto: se desencadena cuando el plasma contacta con el subendotelio lesionado (1), se forma un complejo con el colágeno subendotelial expuesto y el quininógeno de alto peso molecular, la precalicreína y el FXII (factor Hageman) (6). El FXII activa la precalicreína en calicreína que junto con el quininógeno, activa al FXIIa. El FXIIa activa al FXI que a su vez activa al FIX. El factor FIXa se une al FVIIIa formando el complejo X-asa que activa al FX.

- Vía extrínseca o del factor tisular: necesita factores que no se encuentran en la sangre para poder llevarse a cabo. El factor tisular (tromboplastina o FIII) se encuentra en el interior de las células endoteliales de los vasos y se libera cuando hay una lesión vascular. Se une al FVII circulante y forma el complejo FT-FVIIa que unido al calcio activa al FIX y al FX.

- Vía común: El FXa y su cofactor FVa forman el complejo protrombinasa que activa a la protrombina (FII) para formar trombina (FIIa). De la trombina se forman monómeros de fibrina gracias al fibrinógeno, que por el FXIII se estabilizan en polímeros de fibrina mediante la formación de enlaces covalentes. (2)

-Fibrinólisis: consiste en la degradación del coágulo de fibrina una vez que ha comenzado el proceso de cicatrización para reparar el tejido lesionado e impedir que se obstruya el vaso. (2)

Los trastornos de la hemostasia primaria (enfermedades purpúricas) o secundaria (trastornos de la coagulación) se caracterizan por una clínica de hemorragia. El trastorno en el que centramos este trabajo pertenece a la primera categoría.

Trombastenia de Glanzmann: se trata de una enfermedad hematológica encuadrada dentro de las púrpuras trombopáticas o defectos funcionales de las plaquetas (7). Consiste en un defecto plaquetario congénito con herencia autosómico recesiva y se caracteriza por sangrado mucocutáneo de mayor o menor intensidad (2). Estos síntomas hemorrágicos

ocurren sólo en homocigóticos, mientras que los heterocigóticos suelen estar asintomáticos.

La incidencia de la enfermedad es baja, menos de 1 por millón de personas. La padecen en igual número tanto varones como mujeres (4) aunque los síntomas en mujeres son más graves debido a las hemorragias por menstruación y parto. Está asociada a la consanguinidad y por tanto se da en zonas donde los matrimonios familiares son comunes como Irán, Israel y Jordania. (7)

El recuento y morfología plaquetaria son normales pero presentan un defecto de agregación plaquetaria y de retracción del coágulo que condiciona tiempo de sangrado prolongado y hemorragias mucocutáneas. (8)

El defecto congénito consiste en una alteración de la membrana plaquetaria a nivel del complejo GP IIb/IIIa y dependiendo de la ausencia, disminución o disfunción del complejo GP IIb/IIIa, se clasifica la Trombastenia de Glanzmann en tres tipos:

-Tipo I: la expresión del complejo GPIIb/IIIa es < 5% de lo normal

-Tipo II: la expresión del complejo GPIIb/IIIa es entre 5-20% de lo normal

-Tipo III: la expresión del complejo GPIIb/IIIa es normal pero no funciona correctamente.

Debido a los frecuentes y prolongados sangrados que produce la enfermedad, los pacientes suelen padecer anemia ferropénica crónica. (9)

Los signos de sangrado se aprecian desde el nacimiento aunque la enfermedad se suele diagnosticar en las etapas siguientes.

La clínica es muy variable en intensidad y gravedad, produciendo desde pequeñas erosiones hasta sangrados mortales. En cuanto a la forma de presentación son más frecuentes las epistaxis, el sangrado gingival, púrpura y menorragias; y menos frecuentemente presentan sangrado gastrointestinal, hematuria, hemartrosis y sangrado del sistema nervioso central. Como ocurre en los defectos de la hemostasia primaria, la tendencia al sangrado disminuye a medida que el paciente crece. (7)

La enfermedad fue descubierta por el pediatra Dr. Eduard Glanzmann en 1918 que la definió como "trombastenia hemorrágica hereditaria" y explicada en 1956 por Braunsteiner y Pakesch como una enfermedad que cursa con plaquetas normales, falta de agregación y de retracción del coágulo. (7)

Etiológicamente la Trombastenia de Glanzmann se produce por una deficiencia o anomalía del receptor plaquetario GP IIb/IIIa (también llamado receptor de fibrinógeno o integrina α IIb β 3). Este receptor participa tanto en la adhesión como en la agregación plaquetaria, al unirse al factor de von Willebrand y al fibrinógeno, respectivamente (10). La

adhesión plaquetaria al endotelio se sigue produciendo ya que la interacción entre el receptor plaquetario GPIIb/IX y el factor de von Willebrand es normal. Sin embargo, la agregación plaquetaria no se produce con agonistas fisiológicos (ADP, epinefrina, trombina, colágeno y ácido araquidónico; por el contrario la agregación a la ristocetina es normal) (11).

El complejo GP IIb/IIIa plaquetario se forma gracias a la asociación de GP IIb, GP IIIa y calcio que al ensamblarse permite que se le una el fibrinógeno y muchas plaquetas entre sí para formar el trombo plaquetario.

El defecto de este receptor está causado por mutaciones en los genes ITGA2B o ITGB3 que se localizan en el cromosoma 17 y codifican las distintas subunidades del complejo GP IIb/IIIa. Así por ejemplo, el ITGA2B codifica la subunidad alfa IIb y el ITGB3 codifica la subunidad beta 3 por lo que para el correcto funcionamiento del complejo GP IIb/IIIa es necesario que no haya mutaciones en ninguno de los dos genes. (12)

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la Trombastenia de Glanzmann utilizando para ello, el caso clínico de un niño que presenta dicha patología. Para realizar dicho trabajo de investigación, he recopilado la información necesaria sobre el tema de las diferentes bases de datos, como son MEDLINE/PubMed, EMBASE y UpToDate. Ésta última se trata de una base de datos online disponible sólo para médicos por lo que he contado con la ayuda de mi tutora, la Dra. Garrido. También he contado con la ayuda de los profesionales del Servicio de Pediatría del Hospital Santa Bárbara de Soria, que me han facilitado libros de texto sobre la enfermedad, para poder completar mejor la búsqueda. El caso clínico que he elegido es representativo de dicha patología. Se trata de un paciente con Trombastenia de Glanzmann en seguimiento por el Servicio de Pediatría del Hospital Santa Bárbara de Soria. Para poder tener acceso al programa JIMENA-CyL y poder consultar la historia clínica del paciente, se aportaron los documentos necesarios al Comité de Ética e Investigación de dicho hospital.

CASO CLÍNICO

Varón de 5 años de edad en la actualidad, en estudio desde el nacimiento por episodios hemorrágicos múltiples.

El paciente es de origen senegalés, producto de cuarta gestación, de padres no consanguíneos. Como antecedentes familiares no constan muertes precoces, trastornos de coagulación, anemia ni sangrados repetidos, aunque el padre refiere epistaxis desde la infancia pero sin precisar tratamiento. Hermana mayor intervenida de una comunicación interauricular. Otros dos hermanos sanos.

El embarazo cursó con normalidad salvo cultivo del exudado vaginal positivo a *Streptococcus Agalactiae* sin profilaxis preparto. Amniorraxis 2,5 horas. Parto eutócico pretérmino (36+4 SG) y test de Apgar 9/10. Al nacimiento presentaba petequias dispersas que, tras descartar infección neonatal por el riesgo infeccioso mencionado, evolucionaron a la desaparición. Soplo sistólico III/VI diagnosticado como estenosis pulmonar supra valvular. No presentó sangrado del cordón umbilical, pero en su historia clínica consta la presencia de hematoma en zona de punción de vacuna de hepatitis B. Fue valorado por el Servicio de hematología que realizó estudio de factores de coagulación con resultado de TTPA dentro de los márgenes normales para su edad, morfología de las plaquetas normal y factores de coagulación también en rango normal: FVIII 138%, FIX 61%, FXI 53% y FXII 16%. (Anexo 2)

A los 3 meses de edad se evidencia anemia ferropénica en una analítica de control, tratada con sulfato ferroso a dosis de 6mgr/Kg/día. Se realiza nueva valoración en hematología con estudio de hemoglobinas normal (HbA 92.1%, HbS ausencia, HbA2 1.6%, HbF 3.6%). (Anexo 3)

A los 5 meses es valorado en Servicio de urgencias hospitalario por sangrado en frenillo tras traumatismo que requiere cauterización con nitrato de plata tras intentar contener el sangrado con Spongostan® sin éxito.

Desde entonces presenta numerosas consultas a urgencias por sangrados.

A los 8 meses tras inyección de Palivizumab (indicada por su cardiopatía) se evidencia hematoma en la zona de punción, diátesis hemorrágica, sangrados bucales y epistaxis de repetición de difícil control.

A los 13 meses presenta sangrado bucal tras introducir depresor lingual de más de 24 horas de duración que precisó hemostasia con Amchafibrin® en varias ocasiones.

A los 15 meses presenta epistaxis de 4 días de duración con hematoma en párpado que precisó ingreso para control de la hemorragia y tratamiento de anemia (Hb 5,7 mg/dl).

Durante el segundo y tercer año de vida se contabilizan 17 visitas a urgencias hospitalarias para control de epistaxis (taponamientos con Epistaxol®, cauterización con nitrato de plata, Amchafibrin®...)

Durante este tiempo se realizaron diversas pruebas analíticas para valoración de hemostasia: estudio de FXIII y molécula de von Willebrand con resultado normal, FvWRCo y FvWRAg normales; estudio de tiempo de agregación plaquetaria: actividad de cofactor de ristocetina FvW normal, PFA colágeno epinefrina alargado (194 segundos) y PFA colágeno-ADP alargado (217 segundos). (Anexo 4) Se solicita estudio de agregación plaquetaria y glicoproteínas de membrana en el Hospital La Paz de Madrid, llegando al diagnóstico de Trombastenia de Glanzmann con ausencia de GPIIb y GPIIIa a los 3 años de edad. (Anexo 5)

El estudio genético se realiza a los 4 años y 4 meses en el Hospital La Paz de Madrid con resultado de mutación en homocigosis c.2748_2757delTACTGTGGTG (p.Thr917Serfs) en el gen ITGA2B. (Anexo 6)

Desde entonces ha presentado 18-20 episodios de epistaxis de difícil control ocasionalmente acompañados de melenas, con varios ingresos debidos a mal control de hemorragia y anemia secundaria al sangrado y en los que ha precisado cauterización en quirófano, numerosas transfusiones de concentrados de hematíes, pool de plaquetas, así como inicio de tratamiento con NovoSeven® (rFVIIa) y ácido tranexámico iv durante los sangrados.

DISCUSIÓN

DIAGNÓSTICO

Para llegar a un diagnóstico correcto ante un episodio de diátesis hemorrágica, es necesario realizar una buena anamnesis con una historia clínica completa en la que consten los antecedentes personales (edad de aparición, medicamentos, gravedad del sangrado, enfermedades, antecedentes quirúrgicos, infecciones...), antecedentes familiares (consanguinidad entre los padres, trastornos hereditarios..) y características del sangrado (relación con traumatismos, cantidad de hemorragia, localización de las petequias...) (2, 13, 14)

A continuación la exploración física nos ayudará a determinar si se trata de un trastorno de la hemostasia primaria o secundaria. Los trastornos de la hemostasia primaria provocan habitualmente sangrado en piel y mucosas (púrpuras), mientras que los trastornos de la hemostasia secundaria suelen producir hematomas y hemartrosis (14).

En cuanto a las pruebas de laboratorio, los test iniciales deberán incluir:

- Recuento y morfología plaquetaria: La cifra normal de plaquetas oscila entre 150.000-350.000/mm³, si el recuento es mayor a esa cifra, hablaremos de trombocitosis, y si es menor, trombopenia. Si el recuento es normal pero el paciente presenta hemorragias, tenemos que valorar el tiempo de hemorragia de Ivy y si éste está alargado deberíamos sospechar que se trata de una trombopatía. (15)

En el caso clínico al que hacemos referencia, al nacimiento presentaba un número de plaquetas dentro de lo normal, 203.000/μl y morfología plaquetaria normal.

- Tiempo de tromboplastina parcial (TTPA) o Tiempo de Cefalina: los valores normales se encuentran entre 29-35 segundos, pero en niños es variable en función de la edad y se consideran valores normales a cifras más elevadas. Valora la vía intrínseca y la vía común de la coagulación, y por tanto, los factores VIII, IX, X, XI, XII y el fibrinógeno. El TTPA aparece alargado en la enfermedad de von Willebrand, por anticuerpos contra alguno de los factores mencionados, por anticoagulante lúpico e inhibidores de la precalicreína. (13, 15, 16)

En nuestro caso se evaluó a los 10 días del nacimiento con resultado dentro de los márgenes normales para su edad, TTPA 47 segundos. También se estudiaron los factores FVIII 138%, FIX 61%, FXI 53% y FXII 16%, todos con resultado normal.

- Tiempo de Protrombina (TP) o Índice Quick: los valores normales se encuentran entre 12-14 segundos, pero como en el TTPA, en los niños depende de la edad. Valora la vía extrínseca y la vía común de la coagulación y por tanto, los factores FII, FV, FVII, FIX, FX y el fibrinógeno. El TP aparece alargado en casos de déficit de vitamina K (FII, FVII, FIX, y FX), déficit de FV, déficit de fibrinógeno, tratamiento con anticoagulantes y coagulación intravascular diseminada. (13, 15, 16)

En el caso clínico se estudió a los 10 días de nacer, con valores normales para el primer mes de vida, 13,8 segundos.

- Tiempo de trombina (TT): los valores normales oscilan entre 18-22 segundos. Valora la última fase de la coagulación, el paso de fibrinógeno a fibrina. El TT se encuentra alargado en casos de déficit de fibrinógeno o disfibrinogenemia, en pacientes en tratamiento con heparina, en casos con deficiencias congénitas o adquiridas en la formación de fibrina y en coagulación intravascular diseminada. (13, 15)

Si todas las pruebas anteriores son normales, está indicado realizar pruebas más específicas que permitan descartar procesos diferentes a las coagulopatías (en nuestro caso se comenzaron a realizar al aparecer un hematoma en la zona de punción de la vacuna de la hepatitis B)

- Tiempo de hemorragia de Ivy: consiste en colocar un manguito de presión en el brazo (2) y realizar una pequeña incisión en el antebrazo para medir el tiempo que tarda en coagular la herida. Los valores normales son 6-9 minutos. Valora la hemostasia primaria y por tanto, si el tiempo de hemorragia es elevado, indicará un defecto en la formación del tapón plaquetario (vaso sanguíneo, plaquetas o factor de von Willebrand). Está siendo sustituida por el PFA-100, prueba no invasiva y menos dependiente de tantas variables. (13)
- Tiempo de obturación: se realiza mediante la prueba PFA-100 o analizador de la función plaquetaria, que valora la hemostasia primaria. La prueba consiste en simular el proceso de adhesión y agregación plaquetaria in vitro para lo que se necesita un capilar unido a un depósito de sangre mediante una membrana impregnada en colágeno y epinefrina/ADP con un orificio en medio. Se vierte la sangre del paciente en el depósito de sangre, las plaquetas se adhieren a la membrana gracias al colágeno, se activan mediante la epinefrina/ADP y vierten el contenido de sus gránulos. Se forma el agregado plaquetario que al formar el tapón hemostático obstruye el orificio y no deja pasar la sangre al capilar (17). Los valores normales de PFA-100 colágeno-epinefrina son 100-160 segundos y PFA-100 colágeno-ADP son 70-125 segundos, aunque en los niños están alargados. (15)

En el caso clínico al que nos referimos, se realizó el PFA-100 dando como resultado una alteración en la función plaquetaria al tener los tiempos prolongados, PFA-100 colágeno-epinefrina 194 segundos (valores normales 88-178 segundos) y PFA-100 colágeno-ADP 217 segundos (valores normales 61-141segundos). Por lo tanto en este punto tenemos que valorar si se trata de una trombocitopatía como la Trombastenia de Glanzmann o el Síndrome de Bernard Soulier o si se trata de la enfermedad de von Willebrand.

- Determinación del factor von Willebrand: permite diagnosticar la enfermedad de von Willebrand y clasificarla dentro de los tres subtipos. Se emplean dos tipos de pruebas, factor von Willebrand antígeno (FvW: RAg) que se determina con técnicas de ELISA y mide la cantidad de factor von Willebrand en sangre, y factor von Willebrand cofactor de ristocetina (FvW: RCo) que determina si el factor de von Willebrand funciona correctamente mediante su unión a las plaquetas sanas en presencia de ristocetina. (15, 18)

En el caso clínico que exponemos se solicitó FvWRCo y FvWRAg, ambos con resultado normal, por lo que se descartó la enfermedad de von Willebrand.

- Ausencia absoluta o parcial de la retracción del coágulo: una vez que se ha formado el coágulo, las plaquetas, mediante su acción sobre la fibrina, tienen la función de retraer el coágulo. Pero en caso de que no haya un número suficiente de plaquetas o no funcionen, la retracción no se produce. En el caso expuesto no se realizó esta prueba.
- Citometría de flujo: permite evaluar la expresión de los complejos glucoproteicos en la superficie de las plaquetas mediante anticuerpos monoclonales.

El anticuerpo monoclonal PAC-1 reconoce al complejo GP IIb/IIIa cuando se encuentra ensamblado para unirse con el fibrinógeno. Para valorar si existe IIb, un anticuerpo monoclonal se une al marcador específico CD41 (IIb) y para valorar si hay IIIa, otro anticuerpo monoclonal se une al marcador CD61 (IIIa) (12). En el caso de la Trombastenia de Glanzmann no habrá expresión plaquetaria de CD41 o de CD61 y por tanto el PAC-1 no se unirá al complejo activado GP IIb/IIIa. Lo mismo ocurre con el complejo GP Ib/IX cuyo marcador específico es CD42 y también se le unen anticuerpos monoclonales. En el caso del Síndrome de Bernard Soulier no habrá expresión de CD42. (19)

En el caso clínico que presentamos, el receptor de fibrinógeno subunidad alfaIIb estaba ausente, el receptor del fibrinógeno subunidad beta3 estaba ausente, el receptor de factor de von Willebrand subunidad IX estaba normal y el receptor de factor de von Willebrand subunidad Ialfa y IbBeta eran normales.

- Estudio de agregación plaquetaria: se emplea para valorar la función plaquetaria mediante la capacidad de las plaquetas para unirse unas con otras ante el estímulo de un agonista. Los agonistas más empleados son ADP, colágeno, ácido araquidónico, ristocetina, trombina y epinefrina (15). En la Trombastenia de Glanzmann, ningún agonista es capaz de producir la agregación plaquetaria salvo la ristocetina, ya que no evalúa la agregación plaquetaria sino la adhesión (capacidad del factor von Willebrand de unirse al GPIb/IX). Sin embargo en el Síndrome de Bernard Soulier, el fallo se produce con la ristocetina, mientras que con el resto de agonistas la agregación es normal. (20)

La prueba no ha tenido el éxito esperado por la dificultad para interpretar los resultados y porque sólo se puede realizar ante una sospecha clara de trastorno de la función plaquetaria.

En el caso clínico que exponemos la agregación con colágeno resultó ser de 2,8% (valor normal a los 5 minutos 61%-99%), agregación con adrenalina 1% (valor normal a los 5 minutos 42%-85%), agregación con ADP 1,7% (valor normal a los 5 minutos 63% -89%),

agregación con ácido araquidónico 13,8% (valor normal a los 5 minutos 65%-90%). Por lo tanto, no se produce agregación plaquetaria con ningún agonista salvo con ristocetina como se ha comprobado en la prueba FvW: RCo.

- Análisis molecular genético: se emplea para identificar mutaciones en los genes ITGA2B e ITGB3 cuando hay un diagnóstico de Trombastenia de Glanzmann con las pruebas anteriores. En el caso presentado, el niño tenía una mutación en homocigosis en el gen ITGA2B (c.2748_2757delTACTGTGGTG).
- Pruebas de diagnóstico prenatal: citometría de flujo en las plaquetas de sangre del cordón umbilical, pero tiene riesgo de hemorragias y abortos, por lo que las líneas de investigación actuales propugnan el estudio genético utilizando ADN de las vellosidades coriónicas y así evaluar si existe mutación en alguno de los dos genes. (7)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la aproximación diagnóstica a las púrpuras y diátesis hemorrágicas en niños es necesario hacer un buen diagnóstico diferencial, para lo cual es útil clasificar las diferentes posibilidades diagnósticas en función de las pruebas analíticas básicas que hemos comentado en el apartado anterior, como son las pruebas de coagulación (TP y TTPA) y recuento plaquetario, para lo cual puede ser útil el siguiente algoritmo (14) (Anexo 7)

En el caso presentado el TP, TTPA y recuento plaquetario resultaron normales, realizando pruebas específicas para el estudio de enfermedades hemorrágicas en esa situación:

- Enfermedad de Von Willebrand (EvW): es el trastorno de la coagulación más frecuente, con una prevalencia del 1%. Hay tres tipos de enfermedad: tipo 1 que representa el 80% de los casos, se transmite de forma autosómico dominante, y consiste en una reducción parcial de las concentraciones plasmáticas de FvW así como del FVIII; tipo 3 que se transmite de forma autosómico recesiva y consiste en una reducción total de FvW y de FVIII en la sangre; y tipo 2 con alteración cualitativa del FvW (6, 18). El diagnóstico se realiza con un PFA-100 prolongado, recuento plaquetario normal, factor von Willebrand antígeno (FvW:RAg) alterado, factor von Willebrand cofactor de ristocetina (FvW:RCo) alterado (tipo 2) (4), estructura multimérica de FvW y agregación plaquetaria inducida por ristocetina alterada. También se puede estudiar a la vez la actividad funcional del FVIII para valorar su actividad coagulante. (4)

En el caso presentado el PFA-100 estaba alargado y aunque el recuento plaquetario y el TTPA se encontraban normales, se estudió el FVIII de la coagulación que resultó estar dentro de los valores normales y el FvW, para lo que se evaluó FvW:RAg y FvW:RCo ambos con resultado normal y descartando la Enfermedad de von Willebrand.

- Hemofilia: En el caso clínico que exponemos, se estudiaron los FVIII y FIX, afectados en este trastorno, a pesar de tener TTPA normal, ya que hay algunos casos leves que pueden no tenerlo prolongado, siendo los resultados normales, FVIII 138% y FIX 61%, y descartándose por tanto la hemofilia. (6, 21)
- Déficit de factor XIII y otros trastornos fibrinolíticos: El déficit de factor XIII es un trastorno hereditario de la coagulación que se transmite de forma autosómico recesiva y se debe a mutaciones en el gen F13 (F13A localizado en el cromosoma 6 y F13B localizado en el cromosoma 1) provocando un déficit cualitativo o cuantitativo de FXIII. El síntoma clínico más frecuente es la hemorragia umbilical (13). En el caso clínico se valoró la posibilidad de déficit de factor XIII porque las pruebas de hemostasia eran normales, pero se rechazó tras valorar que se encontraba dentro de los parámetros normales.
- Alteraciones funcionales de las plaquetas: pueden ser adquiridas (uso de aspirina y AINE, antibióticos betalactámicos, ISRS, uremia, síndromes mielodisplásico...) (22) o bien hereditarias:

-Trombastenia de Glanzmann: diagnóstico al que se llegó en nuestro caso tras los resultados de agregación plaquetaria, morfología plaquetaria y glicoproteínas de membrana con ausencia de GPIIb/IIIa y confirmación mediante estudio genético de mutación en homocigosis c.2748_2757delTACTGTGGTG (p.Thr917Serfs) en el gen ITGA2B.

-Síndrome de Bernard Soulier: enfermedad autosómico recesiva que causa mutaciones en los genes que codifican el complejo glucoproteico Ib-V-IX de la superficie de las plaquetas, provocando su ausencia y por tanto, fallos en la adhesión de las plaquetas al subendotelio dañado (8). Cursa con un tiempo de sangrado prolongado, plaquetas anormalmente grandes en el frotis de sangre periférica y puede cursar con trombocitopenia leve (11). Presenta una disminución de la agregación plaquetaria en presencia de ristocetina, que indica que no hay interacción entre el receptor GP Ib/IX y el factor de von Willebrand necesario para que se produzca la adhesión plaquetaria, sin embargo, la agregación con el resto de

agonistas fisiológicos es normal (20). En el caso clínico que presentamos se descartó que se tratase de un Síndrome de Bernard-Soulier porque las plaquetas tenían una morfología normal (no tenían un tamaño superior) y porque las pruebas de agregación con los agonistas fisiológicos no eran normales salvo con la ristocetina, que era normal (4).

-Síndrome de la plaqueta gris o déficit de gránulos alfa; es un trastorno hereditario poco frecuente que se hereda de forma autosómico recesiva y se caracteriza por tener vacíos los gránulos alfa de las plaquetas que en condiciones normales almacenan FvW, fibrinógeno, FV, F4P y fibronectina. Las plaquetas presentan anomalías morfológicas al tener los gránulos alfa vacíos en su interior, adquiriendo un tamaño gigante, presentando vacuolas en su citoplasma y además al tñirlas con la tinción Wright-Giemsa, se observan de color gris. Puede presentar recuento plaquetario normal o trombocitopenia, fibrosis en la médula ósea porque se intentan producir más plaquetas, TTPA y TP alargados, tiempo de hemorragia prolongado, y defectos en la agregación plaquetaria con ADP, colágeno y adrenalina.

En el caso clínico se descartó el síndrome de la plaqueta gris desde el momento en que la morfología plaquetaria, TTPA y TP resultaron normales.

- Púrpuras vasculares: alteraciones estructurales (síndrome de Rendu-Osler), alteraciones hereditarias del tejido conectivo (enfermedad de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta...), alteraciones adquiridas del tejido conectivo, vasculitis de pequeños vasos... (4, 14, 23)
- Etiología indeterminada: en pacientes con historia de sangrado sin explicación, pensar en la posibilidad de maltrato infantil. (23)

PROFILAXIS

Parte del éxito de un adecuado tratamiento consiste en evitar los excesivos y prolongados sangrados, para lo que hay que mantener una correcta higiene dental, evitar la hipertensión arterial y los traumatismos. Además, durante la menstruación se pueden controlar los sangrados con antifibrinolíticos y en casos graves, con anticonceptivos hormonales. Hay fármacos que no se deben emplear por producir trombocitopenia o agravar la disfunción plaquetaria: AINES, antiagregantes plaquetarios (AAS, clopidogrel o ticlopidina), anticoagulantes (dicumarol o heparina) antidepresivos tricíclicos, fluoxetina, estatinas, beta-

lactámicos, penicilinas, anestésicos (procaína o cocaína) antihistamínicos y diuréticos. También hay alimentos que se desaconsejan ingerir ya que generan una disfunción plaquetaria adquirida: ácidos grasos omega 3, aceite de pescado, vitamina E, cebolla, ajo, comino, cúrcuma y clavo. (4)

TRATAMIENTO

Para tratar la enfermedad de manera correcta hay que realizar una intervención rápida y adecuada. Como en el caso clínico al que nos referimos, los abundantes sangrados pueden producir anemia por lo que en estos casos se recomienda suplementos de hierro oral y ácido fólico.

- Tratamiento local: Será la primera medida a realizar en función del tipo de sangrado. En el caso de epistaxis es la compresión bidigital, que consiste en comprimir directamente las alas nasales durante unos minutos con los dedos índice-pulgar en forma de pinza hasta que cede el sangrado por compresión del plexo de Kiesselbach (también se puede realizar tras introducir un algodón empapado en agua oxigenada) (24). Otra medida local muy empleada en el caso clínico que exponemos son las cauterizaciones (24). Se le han realizado numerosas cauterizaciones químicas con nitrato de plata (Argenpal®) tras colocar un anestésico de forma tópica durante unos minutos. A continuación se coloca el bastoncillo de nitrato de plata sobre la zona periférica al punto de sangrado y después sobre la mancha vascular y se esperan unos segundos hasta que se necrose la zona. En casos de sangrado abundante o prolongado, se plantea realizar la cauterización eléctrica. En nuestro caso se precisó derivar al Hospital de Burgos para realizarla en dos ocasiones por epistaxis de 5 días de evolución incontrolables. Otra técnica utilizada en nuestro paciente es el taponamiento anterior por epistaxis en la porción anterior de las fosas nasales que consiste en limpiar la fosa nasal que vamos a taponar para después aplicar un anestésico tópico con el fin de evitar molestias al paciente. Colocamos algodones empapados en antibiótico, empezando desde la parte más posterior hacia la anterior y desde abajo hacia arriba, rellenando la fosa por completo para que comprima los vasos sangrantes y ceda la hemorragia. Actualmente se están empleando materiales reabsorbibles en vez de introducir algodones, como Spongostan® o materiales autoexpandibles, como Merocel® que son esponjas hemostáticas que al ser humedecidas con suero fisiológico se expanden y presionan de forma uniforme toda

la fosa nasal. En casos de sangrado abundante no se debe retirar el taponamiento hasta 5 días después, y es necesario pautar antibiótico profiláctico, amoxicilina-clavulánico (Augmentine®) como en el caso clínico, para evitar sobreinfecciones (24). Otra medida local empleada en el caso clínico son los hemostáticos locales, como el Epistaxol®, que origina una rápida vasoconstricción y facilita la hemostasia.

- Tratamiento general: Existen medicamentos antifibrinolíticos derivados de la lisina como el ácido tranexámico (Amchafibrin®) o el ácido épsilon-aminocaproico que impiden la fibrinólisis, favoreciendo el cese del sangrado (24). Se administran vía oral o vía intravenosa. El mecanismo de acción consiste en su unión al plasminógeno de forma reversible y competitiva con la consiguiente disminución de afinidad entre el plasminógeno y la fibrina e impide que se active la plasmina (25, 26). Los fármacos antifibrinolíticos se emplean cuando han fallado las medidas locales, para reducir el sangrado y como prevención ante la realización de cualquier procedimiento quirúrgico. Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Además como son fármacos que inhiben la disolución de coágulos, hay un elevado riesgo de trombosis (26).
- Desmopresina (DDAVP): Es un derivado sintético de la hormona antidiurética que se emplea normalmente en pacientes con hemofilia A o con enfermedad de von Willebrand (27). Actúa sobre los receptores V2 e incrementa los niveles plasmáticos de factor VIII y del Factor von Willebrand (28). Aunque no hay ensayos clínicos que demuestren la eficacia en la Trombastenia de Glanzmann se usa con éxito en la prevención de hemorragias perioperatorias y en las hemorragias espontáneas (normaliza el tiempo de sangrado durante 8 horas según un estudio realizado). Su mecanismo de acción consiste en provocar que se libere FvW al plasma desde sus depósitos en el endotelio vascular, al igual que FVIII desde el sitio de almacenamiento celular aunque éste todavía no es conocido (27). La administración de desmopresina no debe ser continua ya que se agotan los depósitos de FVIII y FvW y el paciente se insensibiliza al tratamiento (27). La forma de administración puede ser vía subcutánea, intranasal e intravenosa. Los principales efectos secundarios son enrojecimiento facial, cefalea, hipotensión, retención hídrica, hiponatremia y convulsiones (28). En el caso al que hacemos referencia no se ha empleado este tratamiento.
- Transfusión de concentrados plaquetarios: Se emplea en casos de sangrado incontrolable con medidas locales y antifibrinolíticos o cuando el paciente se somete

a una intervención quirúrgica. Se emplean concentrados de plaquetas HLA-compatibles o adquiridas mediante leucodepleción de productos sanguíneos. No se pueden realizar múltiples transfusiones plaquetarias ya que se forman anticuerpos anti GP IIb/IIIa, y se desarrolla refractariedad a las transfusiones, dando lugar a la destrucción mediada por inmunidad de plaquetas sanas. El principal efecto secundario es el riesgo de infección por contaminación del concentrado de plaquetas, aunque éste es muy bajo en la actualidad (10). En el caso del niño al que nos referimos se le han realizado tres transfusiones de plaquetas antes de realizarle dos cauterizaciones nasales.

- Factor VIIa recombinante (rFVIIa): Se emplea en aquellos casos en los que tras varias transfusiones de plaquetas han desarrollado refractariedad a las transfusiones o en caso de sangrado incontrolable, independientemente del estado plaquetario (29). Actualmente se tiende a utilizar el tratamiento con rFVIIa dejando en un segundo plano el tratamiento con plaquetas. El NovoSeven® (rFVIIa) se comenzó a utilizar en pacientes hemofílicos (déficit de FVIII o FIX) o con déficit de FVII. El mecanismo de acción del rFVIIa consiste en que al administrarlo a elevadas concentraciones se une a las plaquetas activadas mediante el receptor GP Ib-IX-V y promueve la activación del FX y la generación de grandes cantidades de trombina sin necesidad de unirse al factor tisular (7, 29, 30). Además cuando se forma una pequeña cantidad de trombina, se une a su superficie el complejo X-asa (FIXa-FVIII) que proporciona una cantidad importante de FXa y se genera más trombina. Tras los buenos resultados obtenidos en pacientes hemofílicos (29) se comenzó a utilizar en otras patologías hematológicas como trombocitopatías (Trombastenia de Glanzmann y Bernard Soulier) o trombocitopenias (30). También se emplea en casos de episodios hemorrágicos incontrolables, en la prevención de sangrado cuando hay que realizar un procedimiento quirúrgico o como profilaxis cuando el paciente sangra con elevada frecuencia (29, 30). Como el rFVIIa actúa sobre el punto de la lesión donde se encuentra el factor tisular, no se considera que tenga potencial trombógeno (30) aunque sí que ha habido casos de coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis arterial e infarto de miocardio en pacientes con alteración previa o con factores de riesgo (diabetes, tabaquismo, trombosis venosa profunda...) cuando la dosis de rFVIIa es elevada (22). Tampoco se considera que tenga un elevado potencial inmunógeno (sólo se han detectado 2 casos de anticuerpos antifactor VII). La dosis inicial del tratamiento con NovoSeven® es elevada, 90-

120µg/Kg cada 2-3 horas y al menos 3 veces hasta conseguir que ceda al sangrado (si no se consigue la hemostasia se puede aumentar la dosis) (7, 30). Aún se están realizando estudios para determinar la dosis mínima eficaz con la que cede el sangrado. En el caso clínico sólo se ha pautado NovoSeven® en una ocasión por epistaxis incontrolable.

- Células madre hematopoyéticas: Con los tratamientos anteriores se logra el cese de las hemorragias en la mayoría de los pacientes, sin embargo, hay un pequeño porcentaje que continúa con sangrados difíciles de controlar y se les realiza un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas de la médula ósea o del cordón umbilical, resolviendo sus problemas hemorrágicos y mejorando su calidad de vida. No ha habido notificación de pacientes que hayan rechazado el trasplante. (10)
- Terapia génica: Consiste en introducir el gen defectuoso (ITGA2B que codifica la subunidad alfa IIb del receptor GP IIb/IIIa en las plaquetas, en el caso expuesto) en un lentivirus vector que al introducirlo de nuevo en el cuerpo del paciente producirá plaquetas con la subunidad alfa IIb y por tanto, sin disfunción. Todavía hace falta realizar estudios para poder llevar a cabo la terapia génica en humanos, aunque en animales tiene un buen perfil de seguridad y podría llegar a ser una opción viable para los pacientes con Trombastenia de Glanzmann.

CONCLUSIONES

-La Trombastenia de Glanzmann es una enfermedad hereditaria que se transmite de manera autosómica recesiva y se caracteriza por la deficiencia o disfunción del complejo glucoproteico GP IIb/IIIa localizado en la membrana plaquetaria.

-La sintomatología hemorrágica varía entre pacientes, y consiste en púrpura, epistaxis, gingivorragias, menorragia, hematuria y sangrado gastrointestinal.

-Se diagnostica mediante recuento y morfología plaquetaria normal, TTPA y TP normales, tiempo de hemorragia de Ivy prolongado, ausencia absoluta o parcial de retracción del coágulo, ausencia de alfaIIb beta3 determinada por citometría de flujo y fallos en la agregación plaquetaria con ADP, colágeno, ácido araquidónico, trombina y epinefrina (agregación plaquetaria normal con ristocetina).

-El diagnóstico diferencial de la diátesis hemorrágica es amplio y se realiza con fallos en el proceso de hemostasia primaria, con alteraciones en el proceso de coagulación o con un aumento de la fibrinólisis.

-Las opciones terapéuticas son: medidas locales, rFVIIa, transfusión de plaquetas, desmopresina, células madre hematopoyéticas y terapia génica (todavía en estudio).

-El pronóstico es favorable siempre que se realice una adecuada profilaxis. Aunque se trata de una enfermedad que no tiene cura, los episodios de sangrado tienden a disminuir con la edad, como ocurre en los defectos de la hemostasia primaria.

-Se está intentando realizar el diagnóstico prenatal mediante el estudio del ADN de las vellosidades coriónicas para evaluar si existen mutaciones en los genes que codifican el complejo glucoproteico GPIIb/IIIa.

BIBLIOGRAFÍA

1- Flores Rivera O, Ramírez Morales K, Meza Márquez J.M, Nava López J. Fisiología de la coagulación. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol 37. Supl. 2 Octubre-Diciembre 2014 pp S382-S386

2- Juan Marco M.L, Rosell Mas A.I, Rafecas Renau F.J. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. Hemostasia y Trastornos hemorrágicos.

3- Cervera Bravo A. Servicio de Pediatría del Hospital de Móstoles. Madrid. Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes. Pediatr Integral 2012; XVI (5): 387-398.

4- Sharathkumar A, Shapiro A. Trastornos de la función plaquetaria. Federación Mundial de la Hemofilia. Abril 2008 No.19

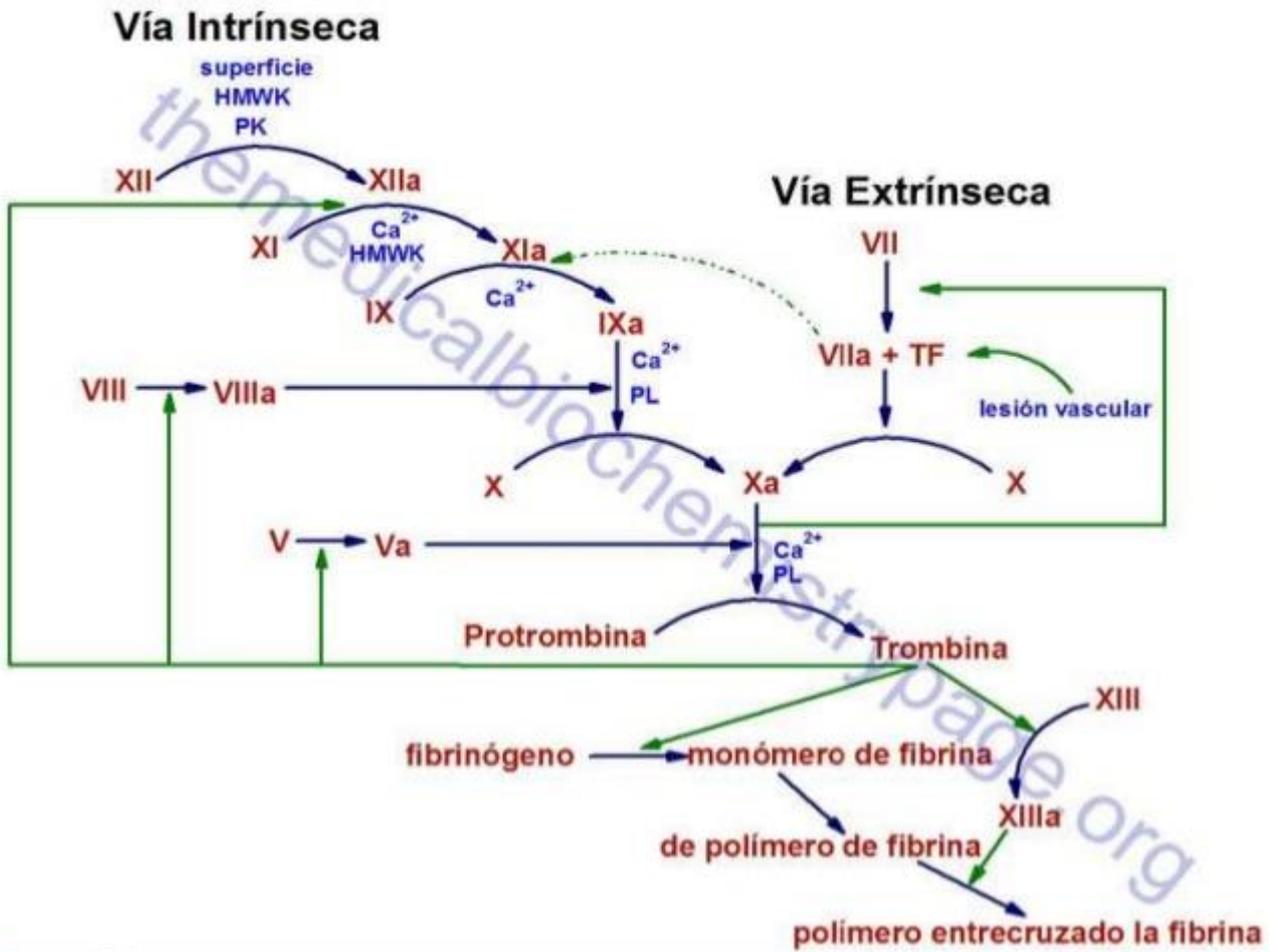
5- Font C, Carmona Bayonas A, Luengo Gil G, Arroyo Rodríguez A.B. La hemostasia como instrumento para la progresión del cáncer y sus implicaciones clínicas. Revista Eubacteria 2013 N° 32/ISSN-1697-0071/

6- Cervera Bravo A, Álvarez Román M.T. Fisiopatología y trastornos de la coagulación hereditarios más frecuentes. Pediatr Integral 2016; XX (5): 318-330.

7- Valdivieso Falcón L, Ajalcriña Guerrero H, Contreras Maldonado R. Casos clínicos: Trombastenia de Glanzmann. Paediatrica 2007; 9(2).

- 8- Páramo Fernández J.A, Alfonso Piérola A, Varea Díaz S. Servicio de Hematología Clínica. Universidad de Navarra. Pamplona. España. Alteraciones de la hemostasia primaria. Púrpuras y alteraciones de las plaquetas. *Medicine*. 2012; 11(22):1337-44
- 9- Domínguez Bernal E, García Velázquez J, Ortega Casanueva C, García Blázquez L, Alcedo Olea R, Santana Rodríguez C, Reig Del Moral C, Hortelano López M. Hospital de Segovia. Hematomas anemizantes en la trombocitopatía congénita de Glanzmann.
- 10- Poon M.C, Di Minno G, d'Oiron R, Zotz R. New insights into the treatment of Glanzmann Thrombasthenia. *Transfusion Medicine Reviews* 30 (2016) 92-99. Disponible en: URL: www.elsevier.es
- 11- Canche Arenas A, de la Garza Estrada V, Rodríguez Weber F. El valor de la agregometría en el diagnóstico diferencial de alteraciones plaquetarias. *Acta Médica Grupo Ángeles*. Volumen 8, No. 1, enero-marzo 2010.
- 12- Jin P, Qiu L, Hao S, Yuan X, Shen L. Clinical case study: A 3 year old girl with frequent nose bleeds. *Clinical Chemistry* 59:5(2013), 746-75.
- 13- López Urquía R, Stefan Hode R, Pena Hernández A, Fú Carrasco L, García Pestaña E, Verde Powery B. Evaluación de los trastornos hemorrágicos en niños. Reporte de un caso y revisión del tema. *Honduras Pediátrica-Vol. XVIII –No. 4, Octubre, Noviembre, Diciembre-1997*
- 14- Wolters Kluwer Health UpToDate (consultado el 23 de marzo de 2017). Yee D.L. Approach to the child with bleeding symptoms.
- 15- Varea Díaz S, Páramo Fernández J.A. Protocolo diagnóstico de la patología hemorrágica. Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España. *Medicina* 2012; 11(22):1371-6.
- 16- Moreno Jiménez G, Zamora Gómez M. Uso racional de las pruebas diagnósticas. Hemograma y estudio de coagulación. *Form Act Pediatr Aten Prim* 2008; 1(2):95-100.
- 17- Toll M.T. Hospital Sant Joan de Déu. Hematología: Trastornos hemorrágicos de la coagulación. *An Pediatr Contin*. 2007; 5(4):181-8
- 18- Lillicrap D, James P. Enfermedad de von Willebrand: Introducción para médicos de atención primaria. *Federación Mundial de la Hemofilia*, 2009
- 19- Sánchez Guiu I, Antón A, Padilla J, Velasco F, Lucía J.F, Lozano M, Cid A.R, Sevivas T, López Fernández M. F, Vicente V, González Manchón C, Rivera J, Lozano M.L. Functional and molecular characterization of inherited platelet disorders in the Iberian Peninsula: results from a collaborative study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2014) 9:213

- 20- Córdova Pluma V.H, Vargas Viveros P, Vega C, Quintero M, Hurtado Monroy R. Agregometría plaquetaria: el estudio de la agregación de las plaquetas y la disfunción plaquetaria. *Med Int Mex* 2011; 27(1): 58-74.
- 21- García Chávez J, Majluf Cruz A. Hemofilia. *Gaceta Médica de México*, artículo de revisión. 2013; 149:308-21.
- 22- Wolters Kluwer Health UpToDate (consultado el 23 de marzo de 2017). Coutre S. Congenital and acquired disorders of platelet function.
- 23- Puig Sanz L. Púrpuras. www.aeped.es
- 24- Torres Muros B, Lazarich Valdes A, Becerra Vicaria J, Fernández Ruiz E, Buforn Galiana A, Morell Jiménez V. Epistaxis. Servicio de ORL y Urgencias del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.
- 25- Fernández Rivera B. ¿Los antifibrinolíticos disminuyen el sangrado o son un gasto innecesario? *Revista Mexicana de Anestesiología: Anestesiología para cirugía cardiovascular y de tórax*. Vol 34. Supl. 1 Abril-Junio 2011 pp S49-S51.
- 26- Tengborn L. Inhibidores fibrinolíticos en el control de trastornos de la coagulación. *Federación Mundial de Hemofilia*. Noviembre 2012. No.42
- 27- Mannuccio Mannucci P. La desmopresina (DDAVP) en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. *Federación Mundial de la Hemofilia*. Noviembre 2012 No.11
- 28- García Matte R, Constanza Beltran M, Fonseca X, Barriga F, Wietstruck A, Zúñiga P. Uso de desmopresina en niños con disfunción plaquetaria congénita sometidos a adeno y/o amigdalectomía. *Acta Otorrinolaringlo Esp*. 2012; 63(2):115-119. Disponible en: URL: www.elsevier.es Consultado el 4 de mayo de 2017.
- 29- Wolters Kluwer Health UpToDate (consultado el 23 de marzo de 2017). Hoffman M. Therapeutic uses of recombinant coagulation factor VIIa in non-hemophiliacs.
- 30- Tusell J.M. Desde el laboratorio a la clínica: El factor VII activado recombinante. Usos en pediatría. *Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron*. Barcelona. España. *An Pediatr Contin* 2003; 1(3):146-50



Anexo 1: Esquema de la hemostasia secundaria.

 H. Santa Bárbara SORIA INFORME MÉDICO SERVICIO DE HEMATOLOGÍA	N: Historia:																								
	Domicilio:																								
	Fecha Nacimiento:																								
	Edad:																								
Fecha de consulta: 19/04/2012 Servicio al que se informa: Pediatría Médico que informa:																									
Motivo Actual de Ingreso: Paciente neonato de quien se solicita estudio de alargamiento del TTPA en ausencia de sintomatología hemorrágica. Dicho TTPA se encuentra dentro de los márgenes normales para su edad																									
Datos Analíticos: <table border="0"> <tr> <td>TP 13.8"</td> <td>TPc 12.5"</td> <td>TPr 1.1</td> <td rowspan="4"> TP } TTPA } </td> <td rowspan="4"> 1^{er} mes = 11'5 - 15'3 1^{er} día = 14'4 - 16'4 1^{er} día = 34'3 - 44'8 1^{er} mes = 35'1 - 46'3 </td> </tr> <tr> <td>TTPA 47.1"</td> <td>TTPA 30.8"</td> <td>TTPAr 1.52</td> </tr> <tr> <td>=VIII 138%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FIX 61%</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FXI 53%</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FXII 16%</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		TP 13.8"	TPc 12.5"	TPr 1.1	TP } TTPA }	1 ^{er} mes = 11'5 - 15'3 1 ^{er} día = 14'4 - 16'4 1 ^{er} día = 34'3 - 44'8 1 ^{er} mes = 35'1 - 46'3	TTPA 47.1"	TTPA 30.8"	TTPAr 1.52	=VIII 138%			FIX 61%			FXI 53%					FXII 16%				
TP 13.8"	TPc 12.5"	TPr 1.1	TP } TTPA }	1 ^{er} mes = 11'5 - 15'3 1 ^{er} día = 14'4 - 16'4 1 ^{er} día = 34'3 - 44'8 1 ^{er} mes = 35'1 - 46'3																					
TTPA 47.1"	TTPA 30.8"	TTPAr 1.52																							
=VIII 138%																									
FIX 61%																									
FXI 53%																									
FXII 16%																									
Juicio Diagnóstico: Estudio el que se aprecian niveles bajos de FXII que carecen de significado clínico alguno desde el punto de vista hemorrágico. Se descarta la existencia de hemofilia A o B. No es necesario repetir el estudio en un futuro.																									

Soria a 19/04/2012

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

Anexo 2: Primer estudio realizado al paciente por el Servicio de hematología para valorar la causa de la sintomatología hemorrágica. Obtenido de la base de datos del Hospital Santa Bárbara de Soria

 Sacyl	N: Historia:	
	Domicilio:	
H. Santa Bárbara SORIA INFORME MÉDICO SERVICIO DE HEMATOLOGÍA	Fecha Nacimiento:	Edad:
	Nss:	

Fecha de consulta: 06/11/2012
Servicio al que se informa: Pediatría
Médico que informa:

Motivo de Consulta:
 Paciente de 8 meses de edad remitido desde Consulta de Pediatría para valoración de anemia microcítica

Datos Analíticos:
 06/10/2012:
 HEMOGRAMA: Hematíes 3.69 mill/μL, Hemoglobina 8.5 g/dl, Hematocrito 27.2 %, Volumen Corpuscular 73.7 fl, Hemoglobina Corpuscular 23 pg, Leucocitos 18.78 x1000/μL, Segmentados 66 %, Linfocitos 23 %, Monocitos 11 %, Plaquetas 411 x1000/μL

Otras Pruebas:
 Electroforesis de hemoglobina: El estudio de hemoglobinas por cromatografía de alta eficacia no muestra aumento ni aparición de banda anómala alguna.
 HbA: 92.1%
 HbS: Ausencia
 HbA2: 1.6%
 Hb F: 3.6%

Juicio Diagnóstico:
 Estudio de hemoglobinas normal

Tratamiento:
 No precisa tratamiento por mi parte
 Seguimiento por su pediatra

Revisión:
 Alta por mi parte.

Soria a 06/11/2012

SERVICIO DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

Anexo 3: Segundo estudio realizado al paciente por el Servicio de hematología para valoración de la anemia microcítica. Obtenido de la base de datos del Hospital Santa Bárbara de Soria.

 H. Santa Bárbara H. Santa Bárbara Paseo de Santa Bárbara, s/n. 42005 -Soria- Tfno:tel:975234300 Fax:fax:975234305	N: Historia:
	Domicilio:
	Fecha Nacimiento:
	Nss:

INFORME DE CONSULTA DE PEDIATRÍA

ANTECEDENTES

EXAMEN FÍSICO

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA INICIAL

Pruebas Complementarias:

Actividad de Cofactor de Ristocetina (Fvw: CoR): Normal

PFA colágeno-epinerina : 194 (88-178)

PFA colágeno-ADP: 217 (61-142)

Ecocardiografía 2D-Doppler: (6/03/13): Estudio incompleto, las caídas parecen normales, parece persistir flujo I-D por fosa oval. mposible valorar gradiente, imposible valorar gradiente

Diagnóstico inicial:

Estenosis valvular pulmonar leve

Estudio diátesis hemorrágica : Factor VW normal, Factor XIII normal, PFA alargado (probable alteración de la agregación plaquetaria)

Recomendaciones:

Pendiente agregometría

Citado en Cardiología pediátrica el 29 de mayo de 2013

Soria, a 11 de Abril de 2013

Dr/a SERRANO MADRID, MARIA LUISA
 Licenciado Especialista en Pediatría

Anexo 4: Valoración del PFA-100 y de la actividad del cofactor de la ristocetina. Sospecha de alteración en la agregación plaquetaria.

 H. Santa Bárbara H. Santa Bárbara Paseo de Santa Bárbara, s/n. 42005 -Soria- Tfno:tel:975234300 Fax:fax:975234305	N: Historia:
	Domicilio:
	Fecha Nacimiento:
	Nss:

INFORME DE CONSULTA DE PEDIATRÍA

ANTECEDENTES

EXAMEN FÍSICO

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA INICIAL

Pruebas Complementarias:

Estudio de Hospital Universitario la Paz (21/5/15)

Hemograma y Coagulación normal

Estudio de función plaquetaria: T obturación de epinefrina >268s, T obturación de ADP >240s, Agregación colágeno 2,8%, agregación adrenalina 6,25: 1% Agregación ADP: 2,5: 1,7% Agregación Ac araquidónico: 13,8%

Estudio de citometría de flujo:

Receptores plaquetarios: Receptor de fibrinógeno subunidad alfaIIb: AUSENTE, beta 3: AUSENTE. Receptores de F. VON WILLEBRAND: subunidad GPIX: normal GPIIb/IIIa: normal Receptores de Colágeno: CD36: normal. ~~GIIb~~Beta: normal

Unión de PAC-1: Activado con 100 mcM TRAP: ausente, con 20mcM ADP: ausente. con 6 mcgr/ml colágeno: ausente, con PMA: ausente

Marcador de actividad plaquetaria: Activado con 100 mcM TRAP:normal, con 20mcM ADP:normal, con PMA: normal

Diagnóstico inicial:

TROMBASTENIA DE GLANZMANN

Tratamiento:

- 1) NO INGESTA DE MEDICACIÓN QUE CONTenga AC ACETIL SALICÍLICO NI ANTIINFLAMATORIO DE SÍNTESIS: EVITAR IBUPROFENO. Ver lista de medicación contraindicada o con precaución en anexo de jímena. Puede tomar PARACETOL Y NOLOLIL.
- 2) No inyecciones intramusculares. Las vacunas deben ser administradas subcutáneas a nivel del deltoides
- 3) En caso de Hemorragia, cirugía o procedimientos invasivos deberá recibir tratamiento con rFVIIIa (Novoseven) o **transfusión de plaquetas**

Soria, a 10 de Junio de 2015

Dr/a SERRANO MADRID, MARIA LUISA
Licenciado Especialista en Pediatría

N. petición 69475 15
COMPLEJO ASISTENCIAL DE SORIA-BIOQUII
PEDIATRIA
Paseo de Santa Bárbara s/n°
42005 SORIA

**ESTUDIO GENÉTICO DE LA TROMBASTENIA DE GLANZMANN (GENES ITGA2B E ITGB3) EN SANGRE
POR SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)**

Fecha recepción: 6 de Septiembre 2016
Fecha análisis: 14 de Septiembre 2016

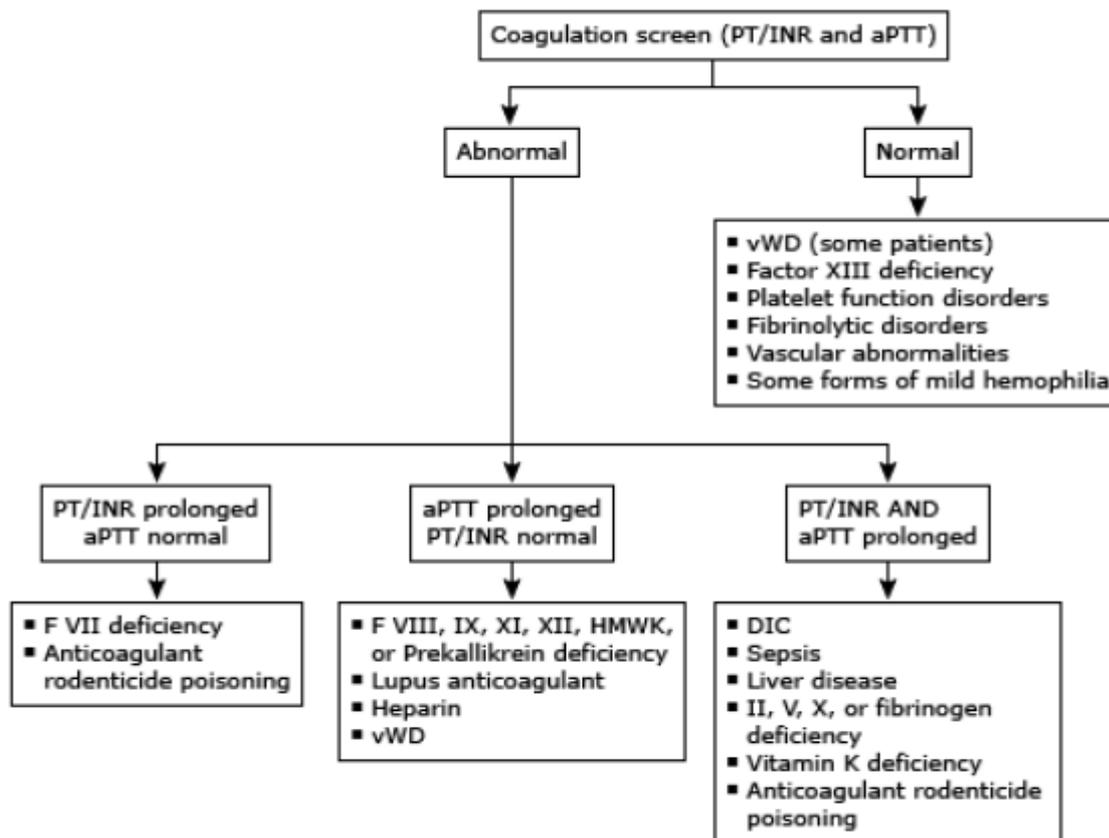
Responsable validación: AFM

Resultado Se ha identificado la presencia en homocigosis de la mutación
c.2748_2757delTACTGTGGTG(p.Thr917Serfs*?) en el gen ITGA2B

Informe adjunto

Anexo 6: Estudio genético realizado al caso clínico expuesto en el que se confirma la presencia de la mutación en homocigosis en el gen ITGA2B. Obtenido de la base de datos del Hospital Santa Bárbara de Soria.

Algorithm for identifying causes of bleeding symptoms in children based on results of coagulation screen



PT: prothrombin time; INR: international normalized ratio; aPTT: activated partial thromboplastin time; vWD: von Willebrand disease; HMWK: high molecular weight kininogen; DIC: disseminated intravascular coagulation.

Anexo7: Algoritmo para identificar las causas de sangrados en niños basándose en los resultados de las pruebas de coagulación.