

**Tromboastenia de Glanzmann: una revisión.** Kannan M & Saxena R. Clin Applied Thromb Hemost Oct 16, 2008

Comentario:

En el presente artículo los autores revisan una trombocitopatía infrecuente, descrita por el pediatra suizo E. Glanzmann en 1918.

Se trata de un defecto hereditario del funcionamiento plaquetario, que se caracteriza por una agregación defectuosa, muy disminuida o ausente, en respuesta a distintos agonistas. Se transmite de manera autosómica recesiva. Los individuos afectados son homocigotas o doble heterocigotas.

A. Nurden (1974) y D. Phillis (1975) demostraron que las plaquetas con tromboastenia de Glanzmann (TG) mostraban deficiencias en las glicoproteínas de membrana IIb y/o IIIa.

**La lista de criterios diagnósticos comunes incluyen:**

- Sangrado tipo hemostasia primaria (púrpura, epistaxis, sangrado gingival, menorragia en la mujer)
- La severidad del sangrado varía desde la presencia de moretones fáciles, indistinguibles del normal, hasta el sangrado mucocutáneo severo y recurrente.
- Prolongación del tiempo de sangría
- Alteración de las GP IIb y/o IIIa
- Falla en la agregación en respuesta a ADP, ADR, colágeno, araquidónico y trombina.
- Respuesta normal a la ristocetina
- Niveles indetectables a casi normales de fibrinógeno intraplaquetario
- Retracción del coágulo ausente a casi normal
- Recuento, tamaño y morfología plaquetaria normales

**Fisiopatología** se explica por mutaciones en los genes que codifican para las GP IIb y IIIa, resultando en alteraciones cuali o cuantitativas en dichas proteínas. Las glicoproteínas (GP) IIb y IIIa corresponden a la familia de las integrinas, siendo los receptores más abundantes de la membrana plaquetaria. Cada subunidad de la GPIIb/IIIa deriva de transcritos diferentes de RNAm. La GPIIb es sintetizada en el megacariocito como un precursor de cadena simple, que luego sufre glicosilación, formación de puentes disulfuro y plegado en el retículo endoplásmico. La GPIIIa es un polipéptido sintetizado como un precursor de cadena simple. La GPIIb madura deriva de una molécula precursora pro-IIb que se une a la GPIIIa. El complejo pro-IIb/IIIa entra luego al Golgi donde pro-IIb sufre proteólisis y rinde las cadenas pesada y liviana de la molécula madura. Este proceso es necesario para que el complejo IIb/IIIa maduro sea transportado a la superficie celular.

El complejo IIb/IIIa es un heterodímero  $Ca^{++}$ -dependiente que actúa como receptor para fibrinógeno, von Willebrand, fibronectina, vitronectina y trombospondina, mediando en la agregación y el "spreading" plaquetario. Las plaquetas de la TG se unen normalmente al subendotelio expuesto y pueden iniciar la secreción pero, *a posteriori*, no pueden extenderse sobre la superficie, especialmente en condiciones de alto *shear*. GPIIb/IIIa regula una forma de fosforilación tirosina-dependiente la cual es necesaria para una agregación y un "spreading" plaquetarios completos. La agregación en respuesta a varios agonistas está severamente

disminuida o ausente. La agregación con ristocetina es inicialmente normal (unión a GP Ib) pero puede ser reversible (fase mediada por GP IIb/IIIa).

Mientras que las plaquetas normales almacenan fibrinógeno dentro de sus gránulos  $\alpha$ , las plaquetas con TG presentan niveles descendidos de fibrinógeno, debido a que son incapaces de endocitar el fibrinógeno plasmático ya que carecen del receptor. La cantidad de fibrinógeno dentro de los gránulos  $\alpha$ , dependerá del nivel residual del receptor GPIIb/IIIa presente en la membrana. A diferencia del fibrinógeno, otras sustancias, como serotonina, FP4,  $\beta$ -tromboglobulina, IgG, FvW y trombospondina, están presentes en cantidades normales dentro de los gránulos  $\alpha$ . La retracción del coágulo ausente fue tomada, inicialmente, como un marcador de la enfermedad. Más tarde se vio que esta característica correlacionaba con la cantidad de fibrinógeno intraplaquetario y con el contenido de glicoproteínas funcionales residuales en la membrana de la plaqueta.

**Clasificación:** inicialmente clasificada según el contenido intraplaquetario de fibrinógeno y la retracción del coágulo, el descubrimiento de las GPIIb/IIIa permitió una nueva clasificación de esta enfermedad.

- **Tipo I:** niveles indetectables a menos del 5% de GPIIb/IIIa funcional (citometría). Usualmente presentan fibrinógeno intraplaquetario y retracción del coágulo ausentes. Los defectos genéticos que resultan en el tipo I de la TG, involucran deleciones, inserciones y mutaciones *nonsense*, así como cambios puntuales de nucleótidos, en los genes que codifican para las GPs IIb y IIIa.
- **Tipo II:** 5 a 20% de GP funcional. Conservan cierta cantidad de fibrinógeno dentro de los gránulos  $\alpha$  y la retracción del coágulo está normal o algo disminuida. La presencia de fibrinógeno intraplaquetario resulta indicativa de que el receptor de fibrinógeno es funcional. Los casos de TG TII resultan, en general, de defectos en el gen de la GPIIIa. Resulta particularmente susceptible la porción del gen que codifica el dominio RGD (arginina-glicina-aspártico) y que permite el reconocimiento y unión al ligando y la unión al calcio.
- **Tipo III:** niveles de GP >20% a casi normales pero con receptores disfuncionales, debido a una alteración cualitativa en la GPIIb o, más frecuentemente, en la GPIIIa. Estudios con SDS-PAGE demostraron una GP anómala. En esta forma variante de TG, las manifestaciones clínicas y del laboratorio, así como las bases moleculares, son muy heterogéneas. La retracción del coágulo así como el contenido intraplaquetario de fibrinógeno varían desde nulo a normal. Los síntomas hemorrágicos van desde severos a ninguno. Diferentes estudios demostraron un defecto estructural del sitio de unión a fibrinógeno; en ocasiones, la unión aún puede ocurrir una vez que el complejo IIb/IIIa adquiere su conformación activada, pero esto no se logra cuando el estímulo parte de los agonistas fisiológicos.

**Clínica:** muchos casos de TG son diagnosticados a edad temprana, dado que los episodios de sangrado ocurren desde la infancia. Los síntomas, típicamente, se atenúan a medida que se entra en la edad adulta. La epistaxis es el síntoma más común. Equimosis, sangrado gingival, sangrado GI, hematuria, menorragia y hemartrosis. El sangrado "espontáneo" es infrecuente. Los episodios más serios ocurren post trauma o son episodios "en más" o exagerados de un sangrado normal o fisiológico (post caída de diente temporal o post circuncisión, menorragia).. El sangrado GI o la hematuria son infrecuentes. La anemia ferropénica crónica es un acompañante habitual.

La expresión clínica de la enfermedad es variable: individuos con defectos similares presentan diferencias considerables en la magnitud y en la frecuencia del sangrado. Esto se debe, en parte, a que el fenotipo TG puede ser modulado por otros factores tanto genéticos como adquiridos. Ciertos polimorfismos plaquetarios, como el fenotipo HPA-1b, presentan un curso clínico benigno, con epistaxis infrecuentes y sin requerimiento transfusional. Otras publicaciones sugieren que la presencia de las mutaciones trombofílicas protrombina G20210A, factor V Leiden y MTHFR C677T podrían mitigar el fenotipo TG.

Los portadores (heterocigotas) son usualmente asintomáticos y muestran resultados normales en las pruebas de función plaquetaria, aunque se ha descrito la prolongación del tiempo de sangría. Las plaquetas de los portadores expresan una cantidad de GPs IIb y/o IIIa que va desde el 50% de lo normal a valores casi normales. La citometría de flujo puede servir de este hecho para la detección del estado portador aunque se ha encontrado superposición de valores con los normales. El *western-blot*, el *binding* al fibrinógeno así como la genética (en aquellas familias donde se conoce la mutación causal), también han sido utilizados para la detección de portadores.

El diagnóstico prenatal es posible a partir del análisis de GP en plaquetas fetales y, más recientemente, por el análisis de mutaciones. El diagnóstico prenatal presenta un riesgo elevado de sangrado y de aborto espontáneo.

Ciertas poblaciones con elevada consanguinidad presentan una prevalencia mayor de TG, en especial judíos iraquíes. Otras etnias donde la TG constituye un trastorno frecuente son los hindúes del sur de la India, los iraníes, los árabes de Palestina y Jordania y los gitanos de Francia.

**Patología molecular de la TG:** los autores realizan un pormenorizado relato de las más de 100 mutaciones ya identificadas que resultan en TG. Los genes de la GPIIb y IIIa están igualmente afectados. En la mayoría de los casos, la mutación previene la formación del complejo receptor. Las mutaciones descritas para la GPIIb y para la GPIIIa, consisten en un 50% en mutaciones *missense*, seguidas por mutaciones *nonsense* (13%), *splicings* y deleciones o inserciones grandes (>200 bp) o pequeñas. Estas mutaciones generan *splicings* alternativos o terminación prematura de la traslación. En cambio, mutaciones que afectan el dominio  $\beta$ -hélice de la GPIIb previenen el transporte del complejo pro-IIb/IIIa desde el retículo endoplásmico al Golgi y la subsecuente expresión en superficie. Alguna de estas mutaciones resultan más específicas y prevalentes en ciertas etnias. Aproximadamente 20% de los pacientes con tiempo de sangría prolongado y parámetros clínicos y de laboratorio de TG, no presentan mutaciones de la GPIIb o IIIa. Se ha encontrado cierta correlación del genotipo con el fenotipo: el tipo I habitualmente resulta de mutaciones que afectan la GPIIb, mientras que el tipo II y las formas variantes (tipo III) resultan de mutaciones a nivel de la GPIIIa.

**Tratamiento:** TG es una enfermedad hemorrágica severa. La única opción curativa es el trasplante de MO. La transfusión de plaquetas es el tratamiento estándar en la prevención o tratamiento de los episodios de sangrado. En casos menores, medidas locales y los antifibrinolíticos pueden ser suficientes.

La epistaxis y el sangrado gingival, pueden controlarse en la mayoría de los casos con medidas locales, incluyendo el taponaje y la hemostasia tópica con geles de trombina. El cuidado dental regular es una medida de prevención imprescindible. La menorragia severa es frecuente; muchas veces se asocia con un endometrio excesivamente proliferativo causado por dominancia estrógenica. Los progestágenos pueden ser eficaces en esta situación. El sangrado GI severo es infrecuente. Deberá prestarse atención a la anemia por ferropenia crónica.

Los sangrados más graves suelen verse luego de trauma o procedimientos invasivos. El embarazo y, en particular, el parto presentan riesgo de sangrado grave, siendo necesaria la transfusión de plaquetas pre y post parto.

La mayoría de los pacientes que recibieron GR o plaquetas en más de una ocasión desarrollan aloanticuerpos contra las GPs IIb/IIIa. Estos anticuerpos inhibitorios bloquean la agregación plaquetaria y llevan a la remoción acelerada de las plaquetas transfundidas, pudiendo transformar al paciente en refractario a las transfusiones posteriores. El factor VII activado recombinante (r-FVIIa) es una alternativa reciente, efectiva y biológicamente segura, para el tratamiento de la TG. Utilizado por primera vez para controlar una epistaxis severa en 1996, publicaciones posteriores lo mostraron como una alternativa a la transfusión de plaquetas para prevenir o controlar el sangrado, incluyendo el sangrado quirúrgico.