



Hematomas en un lactante de 3 meses. La importancia del diagnóstico diferencial

Ana Isabel Pastor Tudela^a, M.^a Teresa Leonardo-Cabello^a, M.^a Jesús Caldeiro Díaz^a, Mónica López Duarte^b, Teresa Torre González^c, Verónica Fernández Cabo^c, Diana Gutiérrez Buendía^a

Publicado en Internet:
15-marzo-2022

Ana Isabel Pastor Tudela:
pastortudela91@gmail.com

^aServicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España • ^bServicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España • ^cMIR-Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

Resumen

Palabras clave:

- Trombopatía
- Tromboastenia
- Tromboastenia de Glanzmann
- Complejo GPIIb-IIIa de Glicoproteína Plaquetaria

Introducción: el motivo de consulta en Pediatría puede o no estar relacionado con patología subyacente importante, la exploración física exhaustiva en busca de signos de alarma es fundamental.

Caso clínico: presentamos el caso de un lactante de 3 meses en el que durante una visita a nuestro servicio de urgencias se detectaron hematomas. Con la sospecha inicial de un posible maltrato, se realizaron varios estudios y el diagnóstico final fue el de tromboastenia de Glanzmann.

Discusión: la tromboastenia de Glanzmann es un trastorno hereditario de la función plaquetaria. Se trata de una enfermedad muy poco frecuente de herencia autosómica recesiva. El hemograma y las pruebas de coagulación básicas son normales y el diagnóstico se realiza mediante análisis de pruebas de función plaquetaria y agregometría por transmisión de luz.

Conclusiones: la presencia de hematomas en un lactante de corta edad constituye siempre un motivo de investigación. Aunque por su incidencia el maltrato infantil constituye una de las principales causas, no debemos olvidar que se trata de un diagnóstico de exclusión, por lo que deberán descartarse otras patologías en función de los signos y síntomas que presente el paciente.

Bruises in a 3-month-old infant. The importance of differential diagnosis

Abstract

Key words:

- Blood platelet disorders
- Thrombasthenia
- Glanzmann thrombasthenia
- Platelet Glycoprotein GPIIb-IIIa Complex

Introduction: the reason for a paediatric consultation may or may not be related to an important underlying pathology, a complete physical examination in pursuit of warning signs is paramount.

Clinical case: we introduce a 3-month-old infant in whom little bruises in thorax were detected during a visit to our emergency room. The initial suspicion was a possible physical child abuse and after performing several tests, the final diagnosis was Glanzmann's thrombasthenia.

Discussion: Glanzmann's thrombasthenia is an inherited platelet function disorder. It is a rare disorder with an autosomal recessive transmission. Complete blood count and basic coagulation tests are normal, and the diagnosis is performed by platelet function testing and light transmission aggregometry.

Conclusions: the presence of bruises in infants is always a reason for investigation. Although physical child abuse is one of the main causes due to its incidence, we must not forget that it is a diagnosis of exclusion. Therefore, other pathologies should be ruled out based on patient's signs and symptoms.

Cómo citar este artículo: Pastor Tudela AI, Leonardo-Cabello MT, Caldeiro Díaz MJ, López Duarte M, Torre González T, Fernández Cabo V, Gutiérrez Buendía D. Hematomas en un lactante de 3 meses. La importancia del diagnóstico diferencial. Rev Pediatr Aten Primaria. 2022;24:e119-e124.

INTRODUCCIÓN

El maltrato infantil en Pediatría tiene una incidencia de entre el 13 y el 18% en España¹. Detectarlo es de vital importancia y en muchas ocasiones supone una tarea ardua para el pediatra. El diagnóstico de maltrato infantil es de exclusión, por lo que deberán descartarse otras patologías en función de los signos y síntomas que presente el paciente. Uno de los grupos de enfermedades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son los trastornos de la coagulación. Dentro de estos, los trastornos hereditarios de la función plaquetaria son un grupo heterogéneo de enfermedades poco frecuentes que, a menudo, son complejas y tienden a pasar desapercibidas hasta que ocurre un sangrado clínicamente relevante.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente varón de 3 meses de vida que acude a urgencias por presencia de tumoración periareolar izquierda, sin otra clínica acompañante.

En la exploración física, llaman la atención varios hematomas digitiformes en región torácica (Fig. 1). La familia refiere haber percibido facilidad para la aparición de este tipo de lesiones sin traumatismo. Niegan traumatismos y sangrados a otros niveles. Como antecedentes personales, el embarazo, parto y período neonatal han cursado sin incidencias, con ganancia ponderal adecuada y desarrollo psicomotor normal. El paciente tiene dos hermanos mayores sanos y no existen antecedentes familiares de interés, salvo consanguinidad.

Ante la posibilidad de que se trate de un caso de maltrato infantil, se decide completar el estudio con un fondo de ojo por parte de Oftalmología, que no muestra alteraciones, y se realiza un hemograma con hemoglobina y recuento plaquetario normal y un estudio de coagulación (tiempo de protrombina, actividad de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y fibrinógeno) sin alteraciones.

Figura 1. Hematomas digitiformes en diferente estadio evolutivo en región torácica y región bicipital de brazo izquierdo



A pesar de la normalidad de las pruebas, tras las maniobras de compresión para la extracción analítica, aparece un exantema petequeal muy llamativo (Fig. 2), por lo que se realiza interconsulta a Hematología, que completa el estudio con análisis del tiempo de función plaquetar (PFA) y enfermedad de von Willebrand. La cuantificación del factor de von Willebrand (FvW) resulta normal y el PFA alterado.

Ante el resultado del hemograma con recuento plaquetario normal y la alteración del PFA, se realiza estudio dirigido para descartar trombopatías en el laboratorio de referencia. Se realizó agregometría por transmisión de luz en el que solo agregaba con ristocetina, siendo este compatible con la enfermedad tromboastenia de Glanzmann, y además citometría de flujo, con la que se vio ausencia total de la integrina 2b/3a y por tanto diagnóstico tipo I. Actualmente está pendiente el resultado de la secuenciación masiva para diagnóstico molecular (técnica NGS o HTS).

Figura 2. Lesiones equimóticas que aparecieron tras realizar el procedimiento de extracción sanguínea



DISCUSIÓN

La tromboastenia de Glanzmann es una trombotopatía con recuento plaquetario normal, que se hereda de forma autosómica recesiva y que se caracteriza por sangrados prolongados y aparición de lesiones equimóticas ante pequeños traumatismos. Tiene una incidencia de 1/millón y cuando existe consanguinidad, como en nuestro caso, esta puede ser de hasta 5/millón².

Se produce por un defecto en el gen ITGA2B o ITGB3 del cromosoma 17, que codifican las glicoproteínas IIb y IIIa de la membrana de la plaqueta, respectivamente³. Existen tres tipos distintos en función de la existencia de un defecto cuantitativo o cualitativo de las glicoproteínas. El tipo 1, como en nuestro caso, supone un déficit total; el tipo 2, un déficit parcial y el tipo 3 un defecto exclusivamente cualitativo con recuento normal de las glicoproteínas².

Para el diagnóstico es imprescindible la realización del hemograma y frotis de sangre periférica, con recuento de plaquetas normales y normoconformadas. Esto puede ser un factor de confusión en el diagnóstico diferencial, ya que un caso de maltrato tendría las mismas pruebas básicas; es decir, hemograma, frotis de sangre periférica y pruebas de coagulación básicas normales. Es por ello que, si la sospecha clínica persiste, deben ampliarse las pruebas complementarias para descartar trombotopatías.

El PFA o tiempo de sangrado tiene escasa especificidad y sensibilidad, pero nos orienta para saber si el defecto se encuentra a nivel de la hemostasia primaria^{2,4}. Por otro lado, la técnica de laboratorio que dará el diagnóstico es la agregometría por transmisión de luz (LTA). Este test permite evaluar la agregación plaquetaria *ex vivo* tras el estímulo de un agonista o sustancia proagregante. Si las plaquetas se agregan ante el estímulo, aumenta la transmisión de luz y la señal producida es detectada por el espectrofotómetro. En el caso de la tromboastenia de Glanzmann la señal está abolida, ya que no existe agregación plaquetaria con los agonistas habituales; sin embargo, en el caso de utilizar la ristocetina como estímulo, sí que habrá aumento de transmisión de luz^{2,5}. Esta característica permite realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome de Bernard Soulier, otra trombotopatía cuyo defecto es a nivel de la glicoproteína Ia-IX-V, estimulada por la unión del FvW. La ristocetina actúa a través de esta vía, por lo que, en esta enfermedad, también resultará alterada la LTA con esta sustancia^{2,5}.

Otro método que permite contabilizar las glicoproteínas de la membrana plaquetaria es la citometría de flujo (CMF). En el caso de los tipos 1 y 2, obtendremos resultados alterados; sin embargo, el tipo 3 tendrá resultado normal, ya que el defecto es únicamente funcional⁶.

El motivo de consulta en Pediatría puede o no estar relacionado con patología subyacente importante, por eso queremos destacar la importancia de una exploración física exhaustiva. En nuestro caso, los padres consultaban por algo que no estaba rela-

cionado en absoluto con el diagnóstico final del paciente. El signo de alarma guía fue la presencia de hematomas en un lactante de corta edad, algo que debe siempre investigarse. Si la familia no conoce o no da una explicación para la aparición de dichas lesiones, se debe realizar un estudio para descartar los posibles diagnósticos.

Como principal diagnóstico diferencial nos planteamos, por su frecuencia y gravedad, que se tratara de un caso de maltrato. Ante esta sospecha siempre se deben descartar alteraciones en la coagulación. A pesar de la normalidad de las pruebas básicas de coagulación, las lesiones que se produjeron por la compresión realizada durante el procedimiento fueron la clave para decidir la necesidad de una valoración especializada por parte de Hematología y lo que llevó a ampliar el estudio de trombopatías.

Los trastornos hereditarios de la función plaquetaria son un grupo heterogéneo de enfermedades que, a menudo, son complejas y tienden a pasar desapercibidas hasta que ocurre un sangrado clínicamente relevante.

De forma habitual, esta enfermedad debuta en niños menores de 5 años, presentándose menos de un 10% de los casos en edad neonatal. La clínica habitual consiste en la aparición de hematomas, epistaxis, sangrado ante traumatismos menores y sangrado intracraneal (poco frecuente de forma espontánea). El diagnóstico en niños menores de 5 años se relaciona con una clínica más severa durante el curso de su enfermedad². En una serie de 48 casos publicados, la mediana de edad al diagnóstico fue de 2,75 años (rango intercuartil: 1,5 a 6,75) y alrededor del 25% tenía hemorragia potencialmente mortal, mientras que el 50% tenía retraso del crecimiento debido a la anemia crónica⁷.

En nuestro caso, el diagnóstico fue más precoz que lo descrito en la bibliografía, gracias a una exploración física exhaustiva, atendiendo a los signos de alarma, y al inicio de la investigación del caso tras la sospecha de maltrato infantil. Esto ha supuesto el diagnóstico precoz de una entidad poco frecuente y potencialmente grave, que suele conllevar múltiples consultas y extracciones analíticas que

podrán ser evitadas y, lo que es más importante, se han podido iniciar medidas preventivas por parte de la familia encaminadas a evitar sangrados importantes secundarios a traumatismos.

Las revisiones publicadas en la actualidad acerca de la tromboastenia de Glanzmann abogan por la gran importancia de la educación del paciente y de sus familiares². Es esencial que conozcan la adecuación de las actividades del niño, así como mantener una higiene oral adecuada y saber identificar los signos de alarma que les debe hacer acudir a un servicio sanitario. Esto permite adaptar desde el diagnóstico, y según el desarrollo psicomotor del paciente, las actividades que pueden ser más adecuadas para él. Es conveniente instruir a las familias sobre el manejo del sangrado leve en domicilio, las medidas farmacológicas y no farmacológicas. De las primeras, cabe destacar el uso del ácido tranexámico a nivel local y por vía oral⁸.

En caso de acudir para ser valorado por un especialista, es importante que el sanitario conozca la condición de esta enfermedad y que las pruebas complementarias, como el hemograma, no son imprescindibles para valorar la gravedad de la situación, ya que el recuento plaquetario será normal. En caso de un sangrado de cuantía importante, el hemograma es útil para conocer la cifra de hemoglobina.

Desde el diagnóstico de este caso hace más de seis meses, el paciente solo ha presentado sangrado mucocutáneo leve y ha requerido únicamente el uso de ácido tranexámico local. En caso de sangrados que no responden a las medidas locales o si van a realizarse procedimientos quirúrgicos, existen varias opciones de tratamiento como son las transfusiones de plaquetas, el factor VII recombinante (FVIIr) o antifibrinolíticos, todo ellos administrados solos o en combinación⁸.

Aunque las plaquetas son el tratamiento estándar para la tromboastenia de Glanzmann, su uso está asociado con el riesgo de transmisión de infecciones y también puede causar el desarrollo de anticuerpos plaquetarios, lo que potencialmente da como resultado la refractariedad plaquetaria³.

El FVIIIr está aprobado para su uso en esta patología, principalmente para pacientes con anticuerpos plaquetarios o antecedentes de refractariedad plaquetaria. Pero existen datos publicados de registros multicéntricos que muestran que el FVIIIr se usó con frecuencia en hemorragias quirúrgicas y no quirúrgicas, con altas tasas de eficacia, independientemente del estado de refractariedad o existencia de anticuerpos plaquetarios^{8,9}.

El trasplante de células madre es el único tratamiento curativo actual y está indicado en pacientes seleccionados con un fenotipo clínico grave o que desarrollan anticuerpos anti-HLA plaquetarios^{2,8,10}.

Como posible tratamiento curativo futuro se encuentra la terapia génica, pero hasta el momento sigue siendo experimental. La perspectiva de que esta tecnología pueda convertirse en una opción de tratamiento viable para los pacientes ha mejorado con el progreso significativo realizado en cultivos *in vitro* y en estudios con animales, pero se requieren más mejoras para su desarrollo clínico^{2,8}.

CONCLUSIONES

La exploración física completa en Pediatría, independientemente del motivo de consulta, es impor-

tante para detectar signos de alarma de patologías relacionadas o no con el motivo de consulta inicial.

La presencia de hematomas en un lactante siempre debe alertarnos. Es muy importante el estudio y seguimiento adecuado de los pacientes con sospecha de maltrato infantil, sin olvidar que deben descartarse otras entidades, ya que se trata de un diagnóstico de exclusión.

La tromboastenia de Glanzmann y otros trastornos hereditarios de la función plaquetaria son enfermedades muy poco frecuentes, pero suelen presentarse en edad pediátrica, por lo que es interesante que el pediatra conozca las características de esta enfermedad con el fin de sospecharla y diagnosticarla cuanto antes para evitar, en la medida de lo posible, la morbilidad asociada.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

CMF: citometría de flujo • **LTA:** agregometría por transmisión de luz • **PFA:** tiempo de función plaquetar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández JP. Incidencia. En: Fernández JP (coord.). El pediatra y el maltrato infantil. 2.ª edición. Barcelona: Ergon; 2017. p. 23-25.
2. Grainger JD, Thachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. *Br J Haematol*. 2018;182:621-32.
3. Nurden AT, Pillois X. ITGA2B and ITGB3 gene mutations associated with Glanzmann thrombasthenia. *Platelets*. 2018;29:98-101.
4. Harrison P. Platelet function testing. En: UpToDate [en línea] [consultado el 22/02/2022]. Disponible en www.uptodate.com/contents/platelet-function-testing
5. Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber FP, Díaz-Greene EJ. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Med Int Méx*. 2018;34:244-63.
6. Ignatova AA, Ponomarenko EA, Polokhov DM, Suntsova EV, Zharkov PA, Fedorova DV, et al. Flow cytometry for pediatric platelets. *Platelets*. 2019;30:428-37.
7. Kongalappa S, Reddy JM, Durugappa T, D'Souza F, Subramanian S, Prakash A. Glanzmann Thrombasthenia in Children: Experience From a Tertiary Care Center in Southern India. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019; 41:68-71.
8. Poon M, Di Minno G, D'Oiron R, Zotz R. New Insights Into the Treatment of Glanzmann Thrombasthenia. *Transfus Med Rev*. 2016;30:92-9.

9. Poon MC, D'oiron R, Von Depka M, Khair K, Karafoulidou A, Hurth-Kuehne A, *et al.* Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost.* 2004; 2:1096-103.
10. Connor P, Khair K, Liesner R, Amrolia P, Veys P, Ancliff P, *et al.* Stem cell transplantation for children with Glanzmann thrombasthenia. *Br J Haematol.* 2008; 140:568-71.