

Trombastenia de Glanzmann: conceptos clave de la enfermedad

Glanzmann thrombasthenia: key concepts of the disease

Lina María Martínez Sánchez^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-9555-0843>

Dayana Andrea Quintero Moreno¹ <http://orcid.org/0000-0001-5004-3162>

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

*Autor para la correspondencia: (linam.martinez@upb.edu.co)

RESUMEN

La trombastenia de Glanzmann (TG), es un trastorno autosómico recesivo en el cual hay una reducción grave o ausencia de la agregación plaquetaria. Se debe a las alteraciones cualitativas o cuantitativas de la integrina α IIb o de integrina β 3, codificados por los genes ITGA2B e ITGB3 y relacionadas con la glicoproteína IIb/IIIa, que intervienen en la activación plaquetaria. La mayor incidencia de TG ha sido reportada en la población judía-iraquí, pero también se ha presentado en Israel, Jordania, Arabia Saudita, Italia y, en menor número, en familias gitanas y pakistaníes. A pesar de ser poco frecuente, este trastorno se debe sospechar en casos de trastornos hemorrágicos graves espontáneos o inducidos por traumatismos, que varían desde hemorragias gastrointestinales y mucocutáneas, como epistaxis y hemorragias gingivales recurrentes de difícil manejo, las cuales son potencialmente mortales y en más del 75 % de los casos requieren transfusión sanguínea o plaquetaria. Para realizar la confirmación del diagnóstico, los hallazgos de laboratorio se caracterizan por tiempos de sangrado prolongados, retracción del coágulo disminuida y respuestas anormales de agregación plaquetaria a estímulos fisiológicos. Aunque, actualmente no existe una cura para la enfermedad, el tratamiento adecuado con transfusiones plaquetarias y en caso de refractariedad, el uso del factor VIIa, permiten un buen pronóstico para

los pacientes. Aún queda mucho por estudiar en estos casos debido a esto se están realizando nuevos estudios para la posibilidad de otros tratamientos, entre ellos la terapia génica plaquetaria.

Palabras clave: trombastenia; trastornos de las plaquetas sanguíneas; hemorragia; transfusión sanguínea; complejo GPIIb-IIIa; glicoproteína plaquetaria.

ABSTRACT

Glanzmann's thrombasthenia (GT) is an autosomal recessive disorder in which there is a severe reduction or absence of platelet aggregation. It is due to the qualitative or quantitative alterations of integrin α IIb or integrin β 3, encoded by the ITGA2B and ITGB3 genes and related to glycoprotein IIb / IIIa, which intervene in platelet activation. The highest incidence of GT has been reported in the Jewish-Iraqi population, but it has also been reported in Israel, Jordan, Saudi Arabia, Italy, and in smaller numbers in Gypsy and Pakistani families. Despite being uncommon, this disorder should be suspected in cases of severe spontaneous or trauma-induced bleeding disorders, ranging from gastrointestinal and mucocutaneous hemorrhages such as epistaxis and recurrent, difficult to manage gingival hemorrhages, which are potentially fatal and more than 75% of cases require blood or platelet transfusion. To confirm the diagnosis, the laboratory findings are characterized by prolonged bleeding times, decreased clot retraction and abnormal platelet aggregation responses to physiological stimuli. Although there is currently no cure for the disease, adequate treatments with platelet transfusions and in case of refractoriness, the use of factor VIIa, allow a good prognosis for patients. There is still much to study in these cases, because of this, new studies are being conducted for the possibility of other treatments, including platelet gene therapy.

Keywords: trombasthenia; blood platelet disorders; hemorrhage; blood transfusion; platelet glycoprotein GPIIb-IIIa complex.

Recibido: 22/11/2018

Aceptado: 19/01/2019

INTRODUCCIÓN



La sangre está compuesta por elementos formes, glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, y el plasma. Las plaquetas son pequeños fragmentos celulares que circulan en la sangre, representan el segundo linaje celular más abundante después de los eritrocitos; el recuento normal oscila entre 150 000/mL y 450 000/mL.⁽¹⁾

Cuando la vasculatura sufre una lesión, las plaquetas responden rápidamente para prevenir la pérdida sanguínea. No obstante, además de su participación en la trombosis, las plaquetas son factores importantes en la separación de los sistemas sanguíneo y linfático, el mantenimiento de la integridad vascular en la inflamación y en las respuestas inmunitarias.⁽¹⁾ Además, en el proceso de la coagulación participan proteínas plasmáticas que son los factores de coagulación.⁽²⁾ Cualquier alteración en estos elementos puede causar problemas hemorrágicos o trombóticos.

Dentro de estas alteraciones están las anomalías cualitativas o cuantitativas de la integrina α IIb o β 3, conocida como trombostenia de Glanzmann (TG), la cual fue documentada por primera vez en 1918 por el doctor Eduard Glanzmann. Consiste en un trastorno hemorrágico hereditario, que se caracteriza por una reducción grave o la ausencia de la agregación plaquetaria a pesar del estímulo de los múltiples agonistas fisiológicos.^(3, 4)

Esta enfermedad se presenta como resultado de anomalías cualitativas o cuantitativas de glicoproteínas que se encuentra en la membrana de las plaquetas como la integrina α IIb, que está relacionada con la glicoproteína IIb (GPIIb; CD41) o la integrina β 3, relacionada con la glicoproteína IIIa (GPIIIa; CD61).⁽⁴⁾ Al presentarse esta alteración, las plaquetas no se pueden unir correctamente al fibrinógeno, proceso que es imprescindible para la agregación normal.⁽⁵⁾

Existen tres tipos de TG: tipo 1 en la que se carece de GP IIb-IIIa detectable; la tipo 2, en la que solo hay 10 - 20 % de esta GP normal en la superficie plaquetaria y la tipo 3, caracterizada por presentar disfunción de los receptores, con niveles normales de la GP.⁽⁶⁾

Las manifestaciones clínicas son similares en los cuadros de alteración de la función plaquetaria. Se caracteriza por una hemorragia excesiva en sitios mucocutáneos, con equimosis, petequias, epistaxis, hemorragia gingival y de manera común, menorragia. El tratamiento se divide en curativo cuando se realiza trasplante alogénico de células hematopoyéticas y tratamiento paliativo a través de transfusión de plaquetas y el factor VIIa recombinante.⁽⁶⁾

El objetivo de esta revisión fue hacer un abordaje clínico y epidemiológico de la TG, cuyos principales casos se presentan a nivel del continente asiático, pero a nivel latinoamericano ha sido muy poco estudiada.⁽⁷⁾

ETIOLOGÍA, PATOGÉNESIS Y EPIDEMIOLOGÍA

La TG es un trastorno poco común que se caracteriza por una herencia autosómica recesiva con una distribución a nivel mundial que predomina en la región asiática, en las áreas donde los apareamientos consanguíneos son frecuentes. Se han identificado grupos de pacientes con el trastorno, y en varias poblaciones se han identificado mutaciones fundadoras.⁽⁸⁾ Con respecto a la distribución mundial, a pesar de que no se conoce la incidencia y prevalencia exactas, se han documentado alrededor de 100 recién nacidos con el trastorno hematológico y, se ha encontrado alta incidencia, principalmente en la población judía-iraquí, pero también en Israel, Jordania, Arabia Saudita, Italia y, en menor número, en familias gitanas y pakistaníes.⁽⁹⁻¹¹⁾

El receptor de integrina α IIb β 3 de la plaqueta se requiere para la agregación plaquetaria inducida por los agonistas fisiológicos como: el difosfato de adenosina (ADP), la epinefrina, la trombina, el colágeno y el tromboxano A2 (TXA2).⁽⁸⁾ En consecuencia, las anomalías en dicho receptor generan una falla en la formación del tapón plaquetario, en sitios de lesión vascular y hemorragia excesiva.⁽¹²⁾

La alteración ya sea en la integrina α IIb como de la integrina β 3, resultan en el mismo defecto funcional, porque son necesarias ambas subunidades para la función normal del receptor.^(8, 13) Se ha demostrado que la integrina α IIb y β 3 forman un complejo después de la síntesis de proteínas en el retículo endoplásmico rugoso. Los procesos posteriores: el procesamiento postraduccional y el transporte a la membrana plaquetaria, requieren que el complejo esté intacto; ya que este protege cada una de las GP de la digestión proteolítica.⁽¹³⁾ De esta manera, si hay ausencia o incapacidad de la integrina α IIb o β 3 para formar este complejo con la estructura correcta, la otra subunidad se degrada rápidamente a través de un mecanismo proteosomal.⁽¹⁴⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son variables, dependen de la edad, del sexo y se consideran un trastorno hemorrágico grave, ya que la mayoría de los pacientes (75 %) requieren transfusión de sangre o plaquetas durante su vida. Los síntomas comunes incluyen hemorragias mucocutáneas y gastrointestinales, que pueden ser potencialmente mortales, y se pueden desencadenar de manera espontánea o por traumatismos. Además, puede existir presencia de hemartrosis, hemorragia intracraneal y hematoma visceral; sin embargo, son las menos frecuentes.^(4, 8)

Basados en la clasificación de la edad pediátrica, las manifestaciones clínicas pueden variar, en los recién nacidos o neonatos (primeros 28 días), se puede presentar púrpura inmediatamente después del nacimiento, pero a menudo no son dramáticas; en los lactantes e infantes (desde 28 días hasta 23 semanas) los primeros signos son las petequias en la cara y hemorragia subconjuntival asociada con el llanto; los niños (2 a 11 años) por su parte, tienden a presentar un cuadro clínico grave de hemorragia que incluye hematomas en las yemas de los dedos, hemorragia en los sitios de vacunación y episodios recurrentes o graves de epistaxis o sangrado gingival, que no responden al manejo convencional. En las mujeres adolescentes se presenta menorragia.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

A pesar de que la gravedad de los síntomas, la diátesis hemorrágica puede variar significativamente durante la vida de la persona. No existe una correlación directa entre las anomalías plaquetarias a nivel bioquímico y la gravedad clínica; incluso esta variabilidad se evidencia en hermanos de una misma familia, tanto en la gravedad como en la frecuencia de la hemorragia. Aunque hay ausencia de la agregación plaquetaria, los pacientes con TG no están protegidos contra la aterosclerosis; a pesar de la poca evidencia de trombosis arterial o enfermedad cardíaca en estos pacientes.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO

Ante la sospecha clínica de esta entidad, se debe realizar un estudio de laboratorio para confirmarla. Entre los hallazgos más relevantes se encuentran: los recuentos y morfología plaquetaria normales; los tiempos de sangrado prolongados; retracción del coágulo disminuida o

ausente y las respuestas anormales de agregación plaquetaria a estímulos fisiológicos, tales como epinefrina, colágeno, ácido araquidónico y ADP (tabla 1). Esto se explica porque las GP IIb/IIIa son necesarias para la unión del fibrinógeno y las plaquetas, durante la agregación.^(3,9, 20)

Se debe tener en cuenta, que debido a los episodios de sangrado, principalmente cuando son recurrentes o muy abundantes, se puede presentar anemia generalmente microcítica por la pérdida de hierro asociada a la hemorragia.^(4, 20)

Tabla 1- Hallazgos de laboratorio en pacientes con trombostenia de Glanzmann⁸

Criterio de laboratorio	Hallazgo
Recuento de plaquetas	Normal
Tiempo de sangrado	Prolongado
Función plaquetaria	
- Agregación plaquetaria con Epinefrina	No hay respuesta observable
- Agregación plaquetaria con ADP y cambio en la forma de la trombina	Respuesta, pero sin agregación
Cambios en la forma del colágeno	Respuesta, seguidos de un aumento variable en la transmisión de la luz, muy probablemente de una adhesión progresiva a las fibras de colágeno (pseudoagregación)
Tiempo de cierre de apertura (PFA-100)	Prolongado
Retracción del coágulo	Ausente o reducido
Reacción de liberación de plaquetas	Disminuye con epinefrina y bajas dosis de ADP, trombina y colágeno; normal con altas dosis de trombina y colágeno
Interacción con el vidrio (prueba de retención de plaquetas)	Ausente o reducido
Activación de coagulante plaquetario	Variablemente anormal
Formación de micropartículas	Variablemente anormal
Contenido de fibrinógeno plaquetario	Notablemente reducido, excepto en algunas variantes

GENÉTICA DE LA TG

La TG es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia cualitativa o cuantitativa de la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ codificada por los genes ITGA2B e ITGB3. Por genotipificación se han identificado mutaciones en ambos genes, pero no es clara la variabilidad fenotípica en la intensidad del estado hemorrágico entre los individuos afectados.^(18, 21, 22)

Los genes ITGA2B e ITGB3 están localizados en el cromosoma 17q21.32 separados a una distancia física de 3.2 Mpb por lo que es poco probable que compartan dominios reguladores comunes.^(18, 23) Se han descrito más de 200 mutaciones, dentro de las que se encuentran defectos en el corte y empalme de los codones de terminación que interfieren en la síntesis del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), y también son comunes las deleciones (del) e inserciones (ins) que producen errores en el marco de lectura. En resumen, ambos genes son altamente polimórficos y propensos a las mutaciones.⁽¹⁸⁾

Las mutaciones son más frecuentes en el gen ITGA2B, a pesar de ser más pequeño, pues tiene 30 exones en comparación con el ITGB3 que solo tiene 15. Algunas mutaciones resultan en un inadecuado plegamiento de la proteína que evita la unión con el calcio y la biogénesis de esta.⁽²¹⁾

En un estudio internacional reciente se compararon los genotipos y los fenotipos de algunos casos afectados y no se encontró ninguna correlación entre la gravedad del sangrado y la naturaleza de la mutación genética.²⁴

La consanguinidad se relaciona con mutaciones homocigotas y se observa un aumento en la presentación de la enfermedad y, en algunos grupos étnicos, como judíos iraquíes, árabes palestinos, franceses gitanos, se presentan mutaciones específicas lo que dificulta el cálculo de la frecuencia de la enfermedad a nivel mundial.⁽²¹⁾

En ausencia de consanguinidad, existe la probabilidad de que se pierdan nuevas mutaciones que pueden terminar en dispersión o desaparición de esta. Lo que se concluye es que las nuevas mutaciones continuarán apareciendo y la base de datos de la enfermedad deberá ser actualizada permanentemente.⁽²⁵⁾

Los pacientes que saben cuál es su defecto genético presentan una mejor adherencia al tratamiento y tolerancia a la enfermedad, por este motivo es necesario realizar análisis genéticos moleculares y confirmar los parámetros plaquetarios.⁽²⁶⁾

Las técnicas de secuenciación se han utilizado para determinar la presencia de mutaciones en las que se presentan alteraciones entre el genotipo y el fenotipo, a pesar de que es una tecnología de

alto costo, tema que ya ha sido abordado y con la llegada de la secuenciación del exoma la investigación podrá continuar avanzando y aportando nuevos hallazgos.⁽²⁷⁾

TRATAMIENTO

La morbilidad y mortalidad asociadas han sido difíciles de estimar al ser una enfermedad tan poco frecuente; sin embargo, el pronóstico ha demostrado ser bueno.

La principal preocupación clínica es la hemorragia, por lo cual es necesario un buen tratamiento y prevención de esta.⁽³⁾

La prevención se realiza a través de un cuidado dental regular, para evitar sangrado gingival, prepararse para hemorragias menstruales abundantes en mujeres jóvenes; se recomienda profilaxis antes de cirugías mayores y evitar el uso de medicamentos que afecten la función plaquetaria como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y la aspirina.⁽³⁾

Los episodios de hemorragia aguda en los pacientes con TG, tienen como base de tratamiento la transfusión plaquetaria, de ser posible con plaquetas específicas del tipo HLA del paciente. Cuando hay refractariedad al tratamiento con la transfusión, se puede utilizar el factor VIIa recombinante.^(7, 28)

La única medida curativa para pacientes con episodios recurrentes de sangrado o que son refractarios a trasfusiones plaquetarias es el trasplante de células hematopoyéticas alogénicas.^(18, 29)

Como posible terapia futura se ha planteado la terapia génica plaquetaria con el fin de controlar los episodios hemorrágicos y así mejorar la calidad de vida de las personas que padecen TG. Sin embargo, aún se requiere una evaluación estricta para determinar cuál es el grupo de pacientes que se beneficia de la terapia génica.⁽¹⁸⁾

La TG es un trastorno hemorrágico autosómico recesivo, caracterizado por una reducción marcada o ausencia de la agregación plaquetaria, a pesar del estímulo adecuado de los múltiples agonistas fisiológicos como epinefrina, colágeno y ácido araquidónico. Las manifestaciones clínicas son variables y se caracteriza por ser un trastorno hemorrágico grave que puede o no estar inducido por el trauma. Los principales sitios de sangrado son las mucosas, la superficie

cutánea y el tracto gastrointestinales, cuyos episodios pueden ser mortales. Aunque son menos comunes, pueden aparecer hemartrosis, hemorragia intracraneal y hematoma visceral. Ante la sospecha, el diagnóstico se confirma con las pruebas de laboratorio, en las que los principales hallazgos de son: tiempos de sagrado prolongados, retracción del coágulo disminuido o ausente y respuestas anormales de la agregación plaquetaria a estímulos fisiológicos. Asociado a esto, puede presentarse anemia microcítica, debido a los cuadros hemorrágicos graves o recurrentes. Con el fin de realizar un abordaje correcto, se deben realizar medidas preventivas, como profilaxis en cirugías mayores, cuidado dental regular, evitar el uso de medicamentos que afectan la función plaquetaria como AINES y ácido acetilsalicílico. Con respecto al tratamiento específico de la disfunción plaquetaria existe, como medida curativa, el trasplante de células hematopoyéticas alogénicas; en cuanto a las medidas paliativas o sintomáticas se cuenta con las transfusiones plaquetarias y en caso de refractariedad, el uso del factor VIIa recombinante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boilard E, Nigrovic PA. Plaquetas. En: Firestein G, Budd R, Sherine E, McInnes I, James R. Tratado de reumatología. España: Elsevier; 2018.p. 264-73.
2. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al. Hematology: Basic Principles and Practice. España: Elsevier; 2018. p.1857-69.
3. Swathi J, Gowrishankar A, Jayakumar SA, Jain K. A rare case of bleeding disorder: Glanzmann's thrombasthenia. Ann Afr Med. 2017;16:196-8.
4. Barg AA, Hauschener H, Misgav M, Lubetsky A, Levy-Mendelowitz S, Livnat T et al. A novel approach using ancillary tests to guide treatment of Glanzmann thrombasthenia patients undergoing surgical procedures. Blood Cells Mol Dis. 2018 Aug;72:44-48. DOI: 10.1016/j.bcmd.2018.07.003
5. Reverter JC, Vicente V. Enfermedades de la hemostasia. En: Rozman F. Medicina interna. 18a ed. España: Elsevier; 2016. p. 1691-1719.
6. Zahran AM, Saad K, Elsayh KI, Albilihed MA, Embaby M. Identification of Clinicopathological Spectrum, Platelet Glycoprotein IIb/IIIa complex and Platelet Antibodies

in Egyptian Children with Glanzmann's Thrombasthenia. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2017 Dec;65(6):565-571. DOI: 10.1007/s00005-017-0454-x.

7. Ambruso DR, Nuss R, Wang M. Hematologic Disorders. En: Hay WW Jr., Levin MJ, Deterding RR, Abzug MJ. eds. Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics, 24th ed. New York: McGraw-Hill; 2018
8. Rao A, Coller BS. Hereditary Qualitative Platelet Disorders. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. Williams Hematology. 9e ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
9. Reyes MU, Sandoval TFA, Morales S, Villalpando M, Sandoval D, Reyes U. Trombastenia de Glanzmann y embarazo: reporte de un caso y revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex.2016;84 (10):674-8.
10. Borhany M, Fatima H, Naz A, Patel H, Shamsi T. Pattern of bleeding and response to therapy in Glanzmann thrombasthenia. Haemophilia. 2012;18(6):423-25.
11. Sharma R, Pérez J, Jobe SM. Congenital Disorders of Platelet Function and Number. Pediatr Clin North Am. 2018;65(3):561-78.
12. Coller BS, Shattil SJ. The GPIIb/IIIa (integrin alphaIIb beta3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. Blood. 2008;112(8):3011-25.DOI: 10.1182/blood-2008-06-077891.
13. Mitchell WB, Li J, French DL, Coller BS. AlphaIIb beta3 biogenesis is controlled by engagement of alphaIIb in the calnexin cycle via the N15-linked glycan. Blood.2006;107(7):2713-19.
14. Mitchell WB, Li J, Murcia M, Valentin N, Newman PJ, Coller BS. Mapping early conformational changes in alphaIIb and beta3 during biogenesis reveals a potential mechanism for alphaIIb beta3 adopting its bent conformation. Blood. 2007;109:3725-32.
15. Anderson JA, Thomas AE. Investigating easy bruising in a child. BMJ 2010;341:456. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.c4565>
16. Recht M, Chitlur M, Lam Derek, Sarnaik S, Rapjpurkar M, Cooper DL, et al. Epistaxis as a Common Presenting Symptom of Glanzmann's Thrombasthenia, a Rare Qualitative Platelet Disorder: Illustrative Case Examples. Case Reports in Emergency Medicine. 2017, 1-6.

17. Fiore M, Pillois X, Nurden P, Nurden AT, Austerlitz F. Founder effect and estimation of the age of the French Gypsy mutation associated with Glanzmann thrombasthenia in Manouche families. *Eur J Hum Genet.* 2011;19:981–7. DOI: 10.1038/ejhg.2011.61
18. Nurden AT, Pillois X, Wilcox DA. Glanzmann Thrombasthenia: State of the Art and Future Directions. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Sep;39(6):642-55. DOI: 10.1055/s-0033-1353393.
19. Nurden AT, Fiore M, Nurden P, Pillois X. Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood.* 2011;118(23):5996-6005. DOI: 10.1182/blood-2011-07-365635
20. Sebastiano C, Bromberg M, Breen K, Hurford MT. Glanzmann's thrombasthenia: Report of a case and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010 25;3(4):443-7.
21. Nurden AT, Pillois X, Nurden P. Understanding the genetic basis of Glanzmann thrombasthenia: implications for treatment. *Expert Rev Hematol.* 2012;5(5):487-503. DOI: 10.1586/ehm.12.46.
22. Leo VC, Morgan NV, Bem D, Jones ML, Lowe GC, Lordkipanidzé M, et al. UK GAPP Study Group. Use of next-generation sequencing and candidate gene analysis to identify underlying defects in patients with inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost.* 2015;13(4):643-50. DOI: 10.1111/jth.12836.
23. Nurden AT, Pillois X, Fiore M, Alessi MC, Bonduel M, Dreyfus M, et al. Expanding the Mutation Spectrum Affecting α IIB β 3 Integrin in Glanzmann Thrombasthenia: Screening of the ITGA2B and ITGB3 Genes in a Large International Cohort. *Hum Mutat.* 2015;36(5):548-61. DOI: 10.1002/humu.22776.
24. Loroach S, Trabold K, Gambaryan S, Reiß C, Schwierczek K, Fleming I, et al. Alterations of the platelet proteome in type I Glanzmann thrombasthenia caused by different homozygous delG frameshift mutations in ITGA2B. *Thromb Haemost.* 2017;117(3):556-69. DOI: 10.1160/TH16-07-0515.
25. Pillois X, Nurden AT. Linkage disequilibrium amongst ITGA2B and ITGB3 gene variants in patients with Glanzmann thrombasthenia confirms that most disease-causing mutations are recent. *Br J Haematol.* 2016;175(4):686-95. DOI: 10.1111/bjh.14283.

26. Sandrock-Lang K, Oldenburg J, Wiegering V, Halimeh S, Santoso S, Kurnik K, et al. Characterisation of patients with Glanzmann thrombasthenia and identification of 17 novel mutations. *Thromb Haemost.* 2015;113(4):782-91. DOI: 10.1160/TH14-05-0479
27. Maclachlan A, Watson SP, Morgan NV. Inherited platelet disorders: Insight from platelet genomics using next-generation sequencing. *Platelets.* 2017;28(1):14-9. DOI: 10.1080/09537104.2016.1195492.
28. Cid AR, Montesinos P, Sánchez-Guiu I, Haya S, Lorenzo JI, Sanz J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in an adult patient with Glanzmann thrombasthenia. *Clin Case Rep.* 2017 (11):1887-90. DOI: 10.1002/ccr3.1206.
29. Ramzi M, Dehghani M, Haghighat S, Nejad HH. Stem Cell Transplant in Severe Glanzmann Thrombasthenia in an Adult Patient. *Exp Clin Transplant.* 2016 Dec;14(6):688-90. DOI: 10.6002/ect.2014.0165.

Conflicto de interés

Los autores no declaran conflicto de interés.