CASOS CLÍNICOS

EDICIONES Universidad Valladolid

MICROTROMBOCITOPENIA NEONATAL PERSISTENTE: RELEVANCIA DEL HEMOGRAMA Y EL FROTIS PERIFÉRICO EN EL DIAGNÓSTICO

PERSISTENT NEONATAL MICROTHROMBOCYTOPENIA: THE ROLE OF COMPLETE BLOOD COUNT AND PERIPHERAL BLOOD SMEAR IN DIAGNOSTIC EVALUATION

Marta Hernández Durán[1], Henar de las Heras Sacedo[2], Ruth Arnau Teruel[3] , Alejandro Llopis Giménez[4], José Manuel Martín Antorán[5], Alberto Cantalapiedra Díez[6].

[1]: Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Recibido: 27/05/2026
Aceptado: 08/11/2026

Correspondencia: mhernandezdu@saludcastillayleon.es

DOI: 10.24197/py8bh976

RESUMEN

Introducción

La trombocitopenia neonatal constituye un motivo frecuente de valoración en Neonatología y Hematología pediátrica, con un diagnóstico diferencial amplio que incluye causas adquiridas, infecciosas, inmunológicas y hereditarias

Caso clínico

Presentamos el caso de un recién nacido varón con trombocitopenia grave y petequias desde las primeras horas de vida. Inicialmente se orientó como posible trombocitopenia neonatal aloinmune, resultando el estudio inmunohematológico no concluyente. El análisis morfológico en hemograma y frotis periférico permitió identificar microtrombocitopenia persistente, orientando el diagnóstico diferencial hacia trombocitopenias congénitas ligadas al cromosoma X. El estudio genético identificó la variante patogénica c.961C>T; p.Arg321Ter en hemicigosis en el gen *WAS*, confirmando el diagnóstico. El síndrome de Wiskott–Aldrich (WAS) es una inmunodeficiencia primaria ligada al cromosoma X caracterizada por microtrombocitopenia, eccema e inmunodeficiencia combinada.

El paciente precisó soporte transfusional, inmunoglobulinas intravenosas y profilaxis antiinfecciosa, siendo finalmente aceptado para terapia génica.

Conclusiones

La microtrombocitopenia persistente en un lactante varón debe hacer sospechar síndrome de Wiskott–Aldrich, incluso en ausencia de eccema o infecciones recurrentes. El estudio morfológico plaquetario continúa siendo una herramienta fundamental en la evaluación etiológica de la trombocitopenia neonatal.

ABSTRACT

Introduction

Neonatal thrombocytopenia is a frequent reason for evaluation in Neonatology and Pediatric Hematology, with a broad differential diagnosis that includes acquired causes, infectious, immunological and hereditary

Clinical case

We report the case of a male neonate presenting with severe thrombocytopenia and generalized petechiae within the first hours of life. Initial evaluation suggested neonatal alloimmune thrombocytopenia, although immunohematological studies were inconclusive. Peripheral blood smear demonstrated persistent microthrombocytopenia, orienting the differential diagnosis toward inherited X-linked thrombocytopenias. Genetic testing identified the pathogenic hemizygous variant c.961C>T; p.Arg321Ter in the *WAS* gene, confirming Wiskott–Aldrich syndrome. Wiskott–Aldrich syndrome (WAS) is an X-linked primary immunodeficiency characterized by microthrombocytopenia, eczema, and combined immunodeficiency. The patient required platelet transfusions, intravenous immunoglobulin replacement, and anti-infective prophylaxis, and was eventually accepted for gene therapy.

Conclusions

Persistent microthrombocytopenia in a male infant should raise suspicion for Wiskott–Aldrich syndrome even in the absence of eczema or recurrent infections. Platelet morphological assessment remains an essential diagnostic tool in neonatal thrombocytopenia.

PALABRAS CLAVE:: SÍNDROME DE WISKOTT–ALDRICH; TROMBOCITOPENIA NEONATAL; MICROPLAQUETAS; INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA; TERAPIA GÉNICA.

KEYWORDS: WISKOTT–ALDRICH SYNDROME; NEONATAL THROMBOCYTOPENIA;MICROPLATELETS;PRIMARY IMMUNODEFICIENCY; GENE THERAPY.

1. INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia neonatal constituye un motivo frecuente de valoración en Neonatología y Hematología pediátrica, con un diagnóstico diferencial amplio que incluye causas adquiridas, infecciosas, inmunológicas y hereditarias.1 En recién nacidos a término, clínicamente estables y con trombocitopenia grave de aparición precoz, la trombocitopenia fetal y neonatal aloinmune representa una de las principales sospechas iniciales, dado el riesgo hemorrágico y la necesidad de soporte transfusional específico.2 Presentamos el caso de un recién nacido varón con trombocitopenia grave persistente y petequias generalizadas desde las primeras horas de vida, inicialmente orientado como trombocitopenia neonatal aloinmune, en quien el hemograma y el frotis periférico resultaron determinantes para sospechar precozmente el síndrome de Wiskott–Aldrich.

2.HISTORIA CLÍNICA

Antecedentes

Recién nacido varón, hijo de padres no consanguíneos, procedente de gestación mediante inseminación artificial con gametos propios. Embarazo controlado, sin incidencias relevantes. Parto eutócico en la semana 39+2 tras rotura prematura de membranas de 20 horas, con líquido amniótico meconial. Buena adaptación neonatal (Apgar 9/10). Como antecedentes familiares destacan varios portadores de hemoglobina S en la rama paterna, incluyendo al padre (padre portador: HbS: 37.3 %), y madre portadora de predisposición genética para enfermedad celíaca.

Enfermedad actual

Recién nacido varón que, a las quince horas de vida, ingresa en la Unidad Neonatal por trombocitopenia grave (32.000/µL) y petequias generalizadas, sin otros signos hemorrágicos ni afectación del estado general.

Exploración física

Buen estado general, normocoloreado y hemodinámicamente estable. Petequias diseminadas en tronco y extremidades inferiores. Ausencia de hematomas, hepatoesplenomegalia o sangrado activo.

3.PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma inicial:

- Leucocitos: 20,5×10^3/µL (Neutrófilos 16,5×10^3/µL, Linfocitos 1,6 ×10^3/µL, Monocitos 2,3 ×10^3/µL).
- Hemoglobina: 19,5g/dL. Hematíes 5,25×10^6/µL . Hematocrito 57,2 %. V.C.M 108,9 fL. H.C.M. 37,2 pg.
- Plaquetas: 32.000/µL. VPM: 9,4 fL.

Los controles seriados mostraron trombocitopenia persistente fluctuante con descenso progresivo del VPM hasta 5–6 fL. El frotis periférico evidenció microplaquetas y policromatofilia leve, sin blastos ni formas inmaduras. El estudio inmunohematológico mostró compatibilidad HPA entre progenitores y paciente, ausencia de anticuerpos anti-HPA maternos, prueba cruzada plaquetaria positiva y presencia de anticuerpos anti-HLA clase I maternos. El estudio inmunológico reveló IgA <7 mg/dL, IgM 4 mg/dL, linfopenia T CD8+ y ausencia de expresión de WASP por citometría de flujo.

4.EVOLUCIÓN

Durante los primeros meses de vida, el paciente presentó evolución fluctuante del recuento plaquetario con episodios recurrentes de petequias y rectorragia leve, sin hemorragias mayores. En varias ocasiones desarrolló plaquetopenia severa (<10.000/µL), precisando transfusión plaquetaria e inmunoglobulinas intravenosas, con respuesta parcial transitoria.La persistencia de microplaquetas y la alteración inmunológica asociada orientaron el estudio hacia una trombocitopenia congénita. Se solicitó el análisis genético mediante exoma dirigido, que identificó la variante patogénica hemicigota c.961C>T; p.Arg321Ter en el gen (WAS), confirmando el diagnóstico de síndrome de Wiskott–Aldrich. Además, en el análisis genético también se determinó una variante en el gen (HBB), siendo el paciente portador heterocigoto de hemoglobina S. Dada la evolución clínica y el riesgo de complicaciones hemorrágicas e infecciosas, se instauró profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina intravenosa cada 21 días. Finalmente, el paciente fue aceptado para terapia génica en un centro especializado.

5.DIAGNÓSTICO

- Síndrome de Wiskott–Aldrich por variante patogénica hemicigota c.961C>T; p.Arg321Ter en el gen WAS
- Microtrombocitopenia congénita
- Inmunodeficiencia humoral asociada
- Portador heterocigoto de hemoglobina S

6.DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La trombocitopenia fetal y neonatal aloinmune se produce por anticuerpos maternos dirigidos frente a antígenos plaquetarios fetales heredados del padre, habitualmente con plaquetas maternas normales. Su relevancia clínica radica en que puede causar trombocitopenia grave aislada y asociarse a hemorragia intracraneal, por lo que requiere diagnóstico y manejo precoces. [2] En nuestro caso, la sospecha inicial de trombocitopenia neonatal aloinmune era razonable por la aparición precoz de plaquetopenia grave y petequias. Sin embargo, el estudio inmunohematológico no demostró incompatibilidad HPA significativa ni anticuerpos maternos anti-HPA. Aunque se detectaron anticuerpos anti-HLA clase I y prueba cruzada plaquetaria positiva, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que su papel aislado como causa de trombocitopenia neonatal aloinmune no está claramente establecido y tiene mayor relevancia en el contexto transfusional.[2] La persistencia de la trombocitopenia, el descenso progresivo del volumen plaquetario medio y la presencia de microplaquetas en el frotis periférico orientaron el diagnóstico hacia una trombocitopenia hereditaria. El tamaño plaquetario constituye un elemento de gran utilidad en el diagnóstico diferencial: las macroplaquetas sugieren entidades como MYH9 o Bernard–Soulier, las plaquetas de tamaño normal pueden observarse en trombocitopenias relacionadas con *ANKRD26*, *ETV6* o *RUNX1*, y las microplaquetas son características del síndrome de Wiskott–Aldrich. [3, 4.] En este paciente, la asociación de microtrombocitopenia persistente, descenso de IgA e IgM, linfopenia T CD8+ y la ausencia de expresión de WASP por citometría de flujo reforzó la sospecha de inmunodeficiencia primaria.[5,6] Finalmente, el estudio genético confirmó la variante truncante hemicigota **c.961C>T; p.Arg321Ter** en el gen (*WAS*). El síndrome de Wiskott–Aldrich es una

inmunodeficiencia primaria recesiva ligada al cromosoma X, causada por variantes patogénicas en el gen *WAS*, localizado en Xp11.23, que codifica la proteína WASP. Esta proteína se expresa principalmente en células hematopoyéticas y participa en la reorganización del citoesqueleto de actina, proceso esencial para la función de linfocitos y plaquetas.[5,6] Su espectro clínico incluye desde formas leves, como la trombocitopenia ligada al X, hasta formas clásicas caracterizadas por microtrombocitopenia, eccema, inmunodeficiencia combinada, autoinmunidad y predisposición a neoplasias. Por ello, la ausencia inicial de eccema o infecciones recurrentes no excluye el diagnóstico, especialmente en fases precoces. [6] Estudios recientes han demostrado que el genotipo, especialmente las variantes truncantes o asociadas a la ausencia de expresión de WASP, se relacionan con la gravedad clínica y la supervivencia. [7] El diagnóstico precoz en este caso, permitió instaurar medidas específicas, incluyendo profilaxis antiinfecciosa, tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas, soporte transfusional individualizado, consejo genético familiar y valoración temprana de terapias modificadoras de la enfermedad. [8]

CONCLUSIONES

La trombocitopenia neonatal grave de aparición precoz requiere descartar inicialmente causas inmunológicas, especialmente trombocitopenia fetal y neonatal aloinmune. Sin embargo, la ausencia de incompatibilidad HPA o de anticuerpos anti-HPA maternos, junto con la persistencia de trombocitopenia, obliga a considerar causas hereditarias.[4,5] En lactantes varones, la presencia de microplaquetas y VPM bajo debe hacer sospechar síndrome de Wiskott–Aldrich, incluso en ausencia de eccema o infecciones recurrentes. El hemograma y el frotis periférico continúan siendo herramientas fundamentales para orientar el diagnóstico diferencial entre trombocitopenias inmunológicas y congénitas, dirigir los estudios moleculares y permitir un manejo precoz y específico. [6,7].

7.ÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Confidencialidad de los datos

El autor declara que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses. El autor ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

PUNTOS DESTACADOS

Este caso destaca el valor diagnóstico del VPM y el frotis de sangre periférica en la trombocitopenia neonatal, permitiendo sospechar precozmente entidades hereditarias antes de la presentación del fenotipo clásico y facilitando confirmación molecular y acceso temprano al tratamiento dirigido.

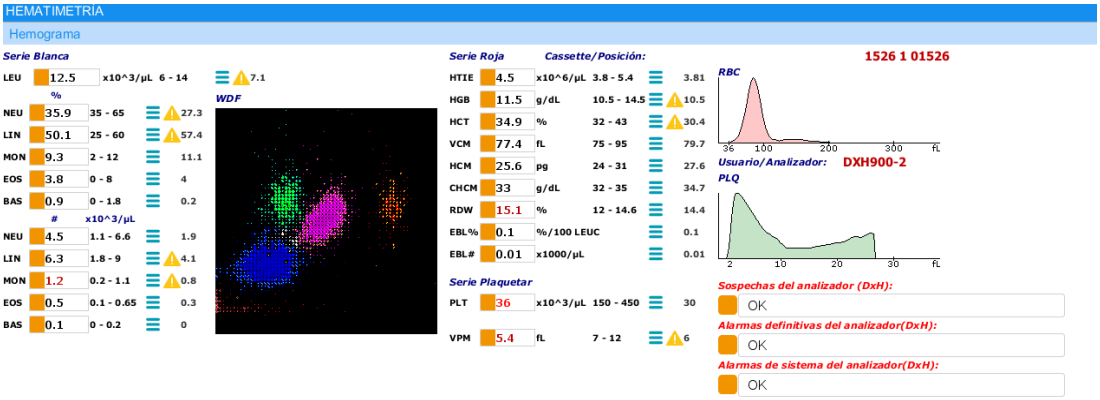


Figura 1. Hemograma automatizado que muestra trombocitopenia, con recuento plaquetario de 36 ×10³/µL y volumen plaquetario medio disminuido de 5,4 fL, hallazgo compatible con microtrombocitopenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stanworth SJ, Mumford AD. How I diagnose and treat neonatal thrombocytopenia. Blood. 2023;141(22):2685-2697. doi:10.1182/blood.2022018017.

2. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. Br J Haematol. 2013;161(1):3-14. doi:10.1111/bjh.12235.

3. Perez Botero J, Di Paola J. Diagnostic approach to the patient with a suspected inherited platelet disorder: who and how to test. J Thromb Haemost. 2021;19(9):2127-2136. doi:10.1111/jth.15484.

4. Noris P, Pecci A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):385-399. doi:10.1182/asheducation-2017.1.385.

5. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(4):725-738. doi:10.1016/j.jaci.2006.02.005.

6. Candotti F. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the Wiskott-Aldrich syndrome. J Clin Immunol. 2018;38(1):13-27. doi:10.1007/s10875-017-0453-z.

7. Vallée TC, Glasmacher JS, Buchner H, et al. Wiskott-Aldrich syndrome: a study of 577 patients defines the genotype as a biomarker for disease severity and survival. Blood. 2024;143(24):2504-2516. doi:10.1182/blood.2023021411.

8. Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, Burns SO. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. Br J Haematol. 2019;185(4):647-655. doi:10.1111/bjh.15831.