

HEMATOLOGÍA

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNOLÓGICA EN NIÑOS

Albert Bolaños Cubillo*
Alejandra Quesada Araya**

SUMMARY

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disorder characterized by a low number of circulating platelets. Severe thrombocytopenia may jeopardize the patient's life, so it is important to know the treatment options for establishing it properly and quickly. There is a subject of debate among pediatric hematologists, regarding the initiation of pharmacological treatment or expectant treatment. This review provides diagnostic clues and lists the available treatments for the different ITP forms in children, as well as for handling emergencies.

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica inmunológica o autoinmune (PTI), mal llamada púrpura trombocitopénica idiopática, es un trastorno adquirido hematológico autoinmune en los adultos y niños en el que se produce una destrucción acelerada de plaquetas asociada a una disminución en su producción, llevando a un conteo de plaquetas bajo y diferentes grados de tendencia al sangrado (2,13,14,15). Se debe utilizar el término “inmunológica” en vez de “idiopática” para enfatizar el mecanismo fisiopatológico mediado

por inmunidad del padecimiento (15). La PTI primaria es un desorden caracterizado por plaquetopenia aislada de menos de 100.000/L en ausencia de otras causas probables para la trombocitopenia. Se habla de PTI secundaria a cualquier forma de plaquetopenia mediada por inmunidad que excluye a la PTI primaria, por ejemplo, una PTI secundaria inducida por drogas o una PTI secundaria a un Lupus (15). Según la etapa de la enfermedad podemos hablar de PTI de reciente diagnóstico (aguda) cuando presenta menos de 3 meses de evolución, PTI persistente si pre-

*Médico Asistente General, Área de Salud de Guácimo

**Médico Asistente General, Área de Salud de Turrialba-Jiménez

Correspondencia: ale_quesadacr@hotmail.com, albertbolanosmd@gmail.com.

Palabras clave: púrpura trombocitopénica inmunológica, niños

Abreviaturas: PTI: púrpura trombocitopénica inmunológica, TPO: trombopoyetina, SER: sistema retículo endotelial, AMO: aspiración médula ósea, Ig: Inmunoglobulina

senta más de 3 meses hasta 12 meses de evolución sin resolver, y PTI crónica cuando presenta más de 12 meses de evolución desde el diagnóstico. ^(2,15) La incidencia de PTI en edades pediátricas es de 2 a 8 casos por cada 100.000 niños al año ⁽¹⁾ ⁽¹¹⁾. En niños es más frecuente la forma aguda en un 85-90%, usualmente posterior a una infección aguda ⁽¹⁷⁾ y en menos de un 8% como reacción postvacunal ⁽¹⁴⁾ con resolución espontánea en más de un 80%, y a penas un 10-15% de estos pacientes presentará PTI crónica ^(2,11,18). Existe un pico de edad de PTI aguda en niños de 2 a 4 años, con una distribución equitativa entre hombres y mujeres (1.2:1 relación masculino femenino) y mayor incidencia de cronicidad en adolescentes ^(11,14).

FISIOPATOLOGÍA

El 80% de los casos de PTI aguda en niños presenta el antecedente de una enfermedad febril viral previa, donde la plaquetopenia se atribuye a similitudes moleculares en los determinantes antigénicos de las plaquetas y los agentes virales, que en el curso de la infección, una respuesta inmune montada en contra del patógeno viral producirá anticuerpos anti-virales con la habilidad de reaccionar de forma cruzada con los antígenos de las plaquetas, llevando a la formación de complejos inmunes y destrucción pla-

quetaria. ^(7,16) Actualmente se sabe que los autoanticuerpos antiplaquetarios en pacientes con PTI son en su mayoría de tipo IgG, producidos principalmente en el bazo por linfocitos B CD20, con particular especificidad contra los epítomos glicoproteínas GpIIb/IIIa y GpIb/IX, ⁽³⁾ donde al unirse a estos puntos específicos de la superficie plaquetaria, los anticuerpos opsonizan las plaquetas, acelerando su eliminación posterior por medio del sistema retículo endotelial (bazo). ⁽¹⁴⁾ Pese a esto, solo un 60 a 80% de esos anticuerpos pueden ser detectados en sangre. ^(3,7) Citotoxicidad mediada por linfocitos T también es un mecanismo importante de plaquetopenia, dado el 20% de los pacientes que no van a presentar autoanticuerpos detectables en sangre. ^(13,14) Los linfocitos T citotóxicos (Tc) y los linfocitos ayudantes (Th) tienen la capacidad de regular la biogénesis de las clonas de células B productoras de anticuerpos antiplaquetarios, con una respuesta tipo Th1 en pacientes con PTI. La proliferación de Linfocitos Tc lleva a lisis plaquetaria y lisis de megacariocitos, produciendo trombopoyesis inefectiva y una alteración de la maduración de los megacariocitos. ^(7,13,14,16) En el caso de la trombocitopenia inmunológica secundaria a vacunación, se han reportado casos agudos con vacunas de pneumococo,

Haemophilus influenza B, Hepatitis B, virus de varicela y más frecuente con Sarampión, Rubéola, Paperas (SRP). ⁽⁷⁾ Existe además una relación entre *Helicobacter pylori* y PTI, cuya patogénesis se ha atribuido a que dicha bacteria induce la producción de anticuerpos que hacen reacción cruzada con las plaquetas (Anti-CagA). Dada la alta prevalencia en la población general, se podría explicar un alto porcentaje de los casos de PTI primaria como secundarios a *Helicobacter pylori*. ^(7,14,19)

CLÍNICA

La mayoría de los pacientes se presentan asintomáticos. Sin embargo en los que manifiestan síntomas, la presentación característica de la PTI es la hemorragia mucocutánea, seguido por sangrado prolongado después de una lesión menor. En raras ocasiones, los pacientes pueden presentar hemorragias en órganos vitales o sangrado excesivo. En general, el sangrado interno es, poco frecuente en niños con PTI aguda (Ver Cuadro 1). ^(2,11,13,18)

DIAGNÓSTICO

Generalmente es incidental durante un hemograma realizado por un problema no relacionado; y se considera de exclusión. ^(11,13,18) Deben estar presentes los siguien-

tes cuatro requisitos: Trombocitopenia (recuento plaquetario menor de 100 000/L), ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (mononucleosis infecciosa, hepatitis), ausencia de patología sistémica de base (lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirido, linfoma), megacariocitos normales o aumentados en médula ósea. Este último criterio puede ser reemplazado por la ocurrencia de remisión completa espontánea o inducida por inmunoglobulina G intravenosa (IgG-IV) en aquellos pacientes a los que no se les haya realizado punción de médula ósea. ^(9,14)

Dentro de los estudios que se deben realizar se encuentran:

- ❖ Hemograma completo y frotis de sangre periférica. ^(9,11) Permite visualizar otras líneas celulares. La existencia de anemia, la cual puede estar presente en un paciente con hemorragia significativa incluyendo epistaxis o menorragia, también puede ser indicativo de la anemia hemolítica del síndrome de Evans. Un frotis de sangre por una persona capacitada es clave para asegurar que los trastornos malignos como leucemia, trastornos mieloinfiltrativos incluyendo osteopetrosis, desórdenes microangiopáticos y trastornos como la púrpura trombocitopénica trombótica

(TTP) y el síndrome urémico hemolítico (SUH) no están presentes. Plaquetas gigantes al frotis puede ser indicativo de trastornos hereditarios de la función plaquetaria, como el síndrome de Bernard-Soulier. ⁽¹¹⁾

- ❖ Pruebas de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de trombina. ^(9,11)
- ❖ Serología viral: EBV, VIH y hepatitis. En forma opcional CMV, herpes virus. ^(9,11)
- ❖ Prueba de Coombs directa. ^(9,11)
- ❖ Aspirado de médula ósea (AMO). El hallazgo típico es un aumento de megacariocitos sin otras alteraciones concomitantes. Puede obviarse si el hemograma es normal y mientras el paciente no reciba tratamiento con corticoesteroides. Si a los 15 días el recuento plaquetario persiste en valores similares a los del momento del diagnóstico, se debe realizar el AMO; si el recuento plaquetario presenta un aumento parcial, queda a criterio del médico tratante su realización posterior. También quedara a criterio del médico tratante su realización en cualquier momento en caso de que existan hemorragias graves o asociación con otra citopenia sin causa evidente. ^(9,11)
- ❖ Estudio de colagenopatías: en

pacientes ≥ 10 años. ^(9,11)

- ❖ Estudios opcionales: Evaluación de anticuerpos plaquetarios, mutaciones genéticas como síndrome de Wiskott Aldrich, enfermedad de Von Willebrand (EVW). ⁽¹¹⁾

Es muy importante realizar una buena historia clínica y examen físico. El propósito principal de la historia clínica es evaluar el tipo, gravedad y duración del sangrado, antecedentes de hemostasia en cirugías previas y embarazo, historia de transfusiones, uso de medicamentos (heparina, quini-dina, sulfonamidas, aspirina), ingesta de alcohol, antecedentes heredofamiliares de trombocitopenia, pseudotrombocitopenia, síntomas sistémicos de trastornos autoinmunes, enfermedad gastrointestinal, urológica o del sistema nervioso central. El examen físico debe estar dirigido al tipo (incluyendo hemorragias de la retina) y la gravedad de la hemorragia. Se debe excluir otras causas de trombocitopenia. Esplenomegalia, por ejemplo, proporciona evidencia en contra de PTI donde 97% de los pacientes con PTI presentan bazo de tamaño normal después de un examen físico. ⁽¹³⁾

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro de las patologías que se deben descartar antes de asignar

a la PTI como diagnóstico se encuentran: aumento en la destrucción de plaquetas (cuadro 2), producción deficiente de plaquetas (Cuadro 3), defectos en el consumo y secuestro tales como hiperesplenismo, quemaduras, hipotermia. ^(11,15)

TRATAMIENTO

Conducta expectante (No tratar)

Se considera una medida válida debido a que el curso clínico de la PTI aguda en niños es autolimitado y benigno, usualmente con síntomas leves y bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas severas (menos de 3%), donde desde un 60-80% de los pacientes resolverán su padecimiento en los meses subsecuentes. ^(2,3) Es importante indicar a los padres del niño afectado sobre las restricciones temporales como evitar procedimientos invasivos (cirugías o extracciones dentales), uso medicamentos como aspirina y evitar deportes de contacto para prevenir accidentes como trauma craneoencefálico o contusiones. ^(8,10) Deben recibir tratamiento aquellos pacientes con PTI de reciente diagnóstico con plaquetas menores a 20.000/L que no presenten sangrado activo, o aquellos que presenten hemorragias activas y corra peligro su vida. ^(3,9)

Tratamiento de primera línea

Los corticosteroides para tratar niños con PTI de reciente diagnóstico son los más utilizados. Producen elevación del recuento plaquetario por aumento en la estabilidad vascular, disminución en la producción de anticuerpos antiplaquetas y disminución de la eliminación de las plaquetas opsonizadas. Prednisona VO 1-2 mg/kg/día por 2 a 3 semanas con 60% de respuesta favorable; o Prednisona a 4mg/kg/día dividido en 3 dosis por 4 a 7 días consecutivos con un 80% de resolución pero con una alta incidencia de recaída meses después. ^(8,9) La inmunoglobulina G (Ig) IV produce respuestas positivas importantes en el conteo plaquetario de pacientes con PTI, la cual produce un bloqueo de los receptores Fc de macrófagos del SER. ^(3,8) Se utiliza 1mg/kg IV pudiendo dar una dosis extra de 0.8mg/kg si el conteo de plaquetas a las 24 horas permanece en menos de 20.000/L. Se debe premedicar de rutina al paciente con acetaminofén 10-15mg/kg/dosis VO y difenhidramina 1mg/kg/dosis VO debido al alto porcentaje de efectos adversos como fiebre, cefalea y náuseas. ^(2,3,9) Inmunoglobulina anti-D IV (WinRho) ha mostrado recuperación de la trombocitopenia en pacientes Rh positivo con PTI, esto debido a un efecto de inhibición competitiva de la función del SRE por un

secuestro preferencial de los eritrocitos autólogos recubiertos con inmunoglobulinas. ⁽³⁾ Se utiliza 50-75µg/kg IV dosis única, junto con 20cc/kg de solución fisiológica IV para hidratar debido al riesgo de disfunción renal y hemólisis. ^(2,3,9)

Tratamiento de PTI crónica y persistente

En niños, el manejo médico es preferido por encima de la esplenectomía en pacientes con PTI persistente; como opciones se pueden mencionar corticosteroides orales (dexametasona en pulsos o prednisona VO), Ig IV y Anti-D IV. ⁽³⁾ Dosis altas de prednisona a 4mg/kg/día por 4 días, Ig a 0.8-1mg/kg IV o Anti-D 75mg/kg IV dados de forma intermitente según la necesidad clínica. ^(2,3) La esplenectomía se considera de segunda línea, produciendo normalización de las plaquetas hasta en un 70%. ^(9,21) En niños es mejor postergar esta cirugía hasta que cumplan 10 años, si no fuera factible se puede realizar después de cumplidos los 5 años, esto debido a que el riesgo de infección postesplenectomía es inversamente proporcional a la edad del paciente. ⁽⁹⁾ En casos refractarios, se podría intentar tratamientos alternativos con ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina, interferón alfa, vincristina o danazol aunque hay poca

experiencia con el uso de estos medicamentos en pacientes de edad pediátrica. ^(6,9) Incluso la combinación de terapia IV en forma aguda más terapia VO de mantenimiento han mostrado beneficio en niños y adultos con PTI refractaria primaria o secundaria con pocos efectos adversos. ⁽⁴⁾

Tratamiento de emergencia

En casos donde la vida del paciente corra riesgo inmediato, como hemorragia intracraneal o intrabdominal. Se puede utilizar metilprednisolona a 30mg/kg IV (máximo 1gramo) en 20 a 30 minutos, y repetir dosis por 2 a 3 días consecutivos. ^(3,9) La utilización de Ig IV a 1g/kg/dosis es válido en casos de plaquetopenia de menos de 20.000/L. ^(2,9) La transfusión continua de concentrado de plaquetas a 1U por cada 10kg de peso en infusión puede ser utilizada para aumentar el conteo de plaquetas, obteniendo una mayor supervivencia si se utiliza inmediatamente después de la infusión con Ig IV. ^(9,18) Se puede considerar el caso de esplenectomía de urgencia o cirugía en el sitio de sangrado. ⁽⁹⁾ El uso de Factor VIIa recombinante como medida terapéutica se podría considerar en situaciones críticas. ^(2,3)

Nuevas opciones terapéuticas

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal humano quimérico dirigido contra el antígeno CD20 expresado en Linfocitos B maduros y Pre-B, eliminando las células B circulantes productoras de los autoanticuerpos. ⁽³⁾ Se ha obtenido hasta un 33% de resolución completa del cuadro. ⁽⁶⁾ Algunos estudios con pacientes pediátricos con PTI crónica han visto tasas de respuesta importante con dosis únicas, ⁽²⁰⁾ pese a esto faltan estudios que tomen en cuenta efectos adversos reportados como Leucoencefalopatía multifocal progresiva, reactivación de hepatitis B y enfermedad del suero. ⁽⁶⁾ El Romiplostin es un “peptidocuerpo” (péptido recombinante unido a un fragmento Fc de una IgG) que estimula de forma competitiva los receptores de TPO, llevando a proliferación y diferenciación de los megacariocitos y a un aumento del conteo de plaquetas. ⁽⁵⁾ Ya fue aceptado por la FDA en 2008 para su uso en adultos con PTI crónica; aunque su uso en menores de 18 años no está claro, algunos estudios preliminares en niños han mostrado eficacia y seguridad aunque faltan estudios que demuestren clara seguridad. ^(6,12) El Entrombopag es un agonista sintético del receptor de TPO en su dominio transmembrana de administración oral que aumenta la proliferación de megacariocitos

y la diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. ^(12,18) Tiene varios estudios que han mostrados su efectividad y ya ha sido aprobado por la FDA para casos de PTI crónica en adultos con mala respuesta a terapias convencionales y esplenectomía y con alto riesgo de sangrado. ^(6,12) Pese a esto, su utilización en pacientes pediátricos no está clara. ⁽¹⁸⁾

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) es un trastorno autoinmune que se caracteriza por un recuento bajo de plaquetas circulantes. Una trombocitopenia grave puede poner en riesgo la vida del paciente, por lo que es importante conocer las opciones de tratamiento, para instaurarlo de manera adecuada y rápida. Sin embargo continúa siendo un tema de debate entre hematólogos pediátricos el inicio de tratamiento farmacológico o expectante. Esta revisión brinda claves diagnósticas y enumera los tratamientos disponibles para las diferentes formas de PTI en niños, así como para el manejo de las emergencias.

Cuadro 1 Manifestaciones clínicas de PTI. ^(11,13)

Sítio	Síntomas
Piel	Petequias, púrpura, equimosis, hematomas subcutáneos.
Mucosas	Gingivorragia, epistaxis, hemorragia conjuntival, menorragia, hematuria, hemorragia gastrointestinal.
Sangrado interno	Hemorragia intracraneal, sangrado dentro de otros órganos como el hígado, el bazo
Cambios hemostáticos	Sangrado prolongado después de cirugía menor, menorragia, sangrado posterior a extracción dental, hemorragia post-parto.

Cuadro 2: Patologías con aumento en la destrucción de plaquetas. ^(11,16)

	MEDIADORES INMUNES	NO MEDIADORES INMUNES	SINDROME CONSUNTIVO	MISCELANEOS
AUMENTO DE LA DESTRUCCION	PTI aguda y crónica, Trombocitopenia aloinmune neonatal, Síndrome de Evans, LES, síndrome autoinmune linfoproliferativo, VIH, deficiencias inmunológicas.	Infecciones Enfermedad cardíaca congénita	CID Síndrome de Kasabach-Merritt	EVW tipo 2B Pseudo EVW

Cuadro 3: Patologías con producción deficiente de plaquetas. ^(11,16)

	HEREDIATARIO	ADQUIRIDO
PRODUCCION DEFICIENTE	Falla medular: Síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio, Fanconi, trombocitopenia congénita amegacariocítica	Infiltración de la médula ósea: Osteopetrosis, leucemia, neuroblastoma, mielodisplasia Nutricional: folato, vitamina B12, anorexia Medicamentos: vancomicina, cefalosporinas, digoxina, isoniazida, litio y otros

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Mulla N, Bener A, Amer A, Abu-Laban M. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: a population-based study in Qatar. *J Pediatr (Rio J)*. 2009; 85(3): 269-272.
- Bilhartz J, Howle E, Walkovich K. Evaluation, Diagnosis & Management of Immune Thrombocytopenia. Hematology Chapter B, *University of Michigan Pediatric Heme/Onc Program* 2010: 1-10.
- Blanchette V, Bolton-Maggs P. Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura: Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin N Am* 2010; 24: 249-273.
- Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, Bussel JB. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007; 110(10): 3526-3531.
- Burzynski J. New options after first-line therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66(2): S11-S21.
- Bussel J. Traditional and New Approaches to the Management of Immune Thrombocytopenia: Issues of When and Who to Treat. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009; 23: 1329-1341.
- Cines D, Bussel JB, Liebman HA, Prak L. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;

- 113(26):6511-6521.
8. De Mattia D, Del Príncipe D, Del Vecchio G. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AIEOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Haematologica* 2000; 85(4): 420-424.
9. Donato H, Cedola A, Elena G. *Guideline for diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia*. Arch Argent Pediatr 2010; 108(2):173-178.
10. González O. Púrpura Trombocitopénica Inmunológica en el Niño. *Medicina universitaria* 2003; 5(19): 110-6.
11. Indiana Hemophilia & Thrombosis Center. Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP): *A New Look at an Old Disorder*. *Blood Type* 2010; 1-6.
12. Nurden AT, Viillard JF, Nurden P. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2009; 373:1562-69.
13. Pruemer J. Epidemiology, pathophysiology, and initial management of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Health-Syst Pharm* 2009; 66(2):S4-S10.
14. Psaila B, Bussel J. Immune Thrombocytopenic Purpura. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 743-759.
15. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113(11): 2386-2393.
16. Semple JW. Immune pathophysiology of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood Reviews* 2002; 00: 1-4.
17. Sequeira LA. Púrpura Trombocitopénica Autoinmune (Caso Clínico y Revisión Bibliográfica). *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2008; LXV (582): 9-13.
18. Silverman M. Purpura. *Emergency Medicine, Hematology and Oncology*. Emedicine June 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/779545-overview>. Consultada 8 de noviembre de 2010.
19. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113(6): 1231-1240.
20. Taube T, Schmid H, Reinhard H, von Stackelberg A, Henze G, Schulte U. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *haematologica* 2005; 90(2):281-283.
21. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90(1):72-77.