

Historia Clínica

SECCIÓN A CARGO DE ELIZABETH Y. SAPIA^eMICOL AMADO^a, ANALÍA CARINA PAGNOTTA^b, MARIA CRISTAL MUSSO RODRÍGUEZ^c, SANTIAGO AGUSTÍN SOVERCHIA^d,
MARIELA ZOZAYA^e

Datos personales

Nombre y apellido: N. B.**Edad:** 11 meses.**Procedencia:** González Catán (Prov. de Buenos Aires).

Motivo de consulta

Hematomas espontáneos

Antecedentes personales

- Perinatólogicos: Nacido de término (40 semanas) con alto peso para la edad gestacional (APEG) Peso: 4800 gr.
- Cesárea por APEG.
- Alta conjunta de neonatología a las 72 horas de vida. Pesquisa neonatal, Fondo de ojos y Ecografía de caderas: normal. No realizó otoemisiones acústicas.
- Condiciones socioeconómicas: vivienda de material con necesidades básicas satisfechas.
- No refiere antecedentes familiares de relevancia.
- Vacunas: completas para la edad.

Enfermedad actual

Niño de 11 meses de edad, previamente sano, consulta con el pediatra de cabecera por presentar hematomas ante mínimos traumatismos, desde que comenzó a gatear, hace aproximadamente 5 meses. El médico le solicitó estudios de laboratorio donde se constató plaquetopenia (14 000 plaquetas/mm³). Sin antecedentes de cuadros virales ni vacunación a corto plazo, decide su derivación al Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG). A su ingreso los estudios hematológicos confirmaron plaquetopenia severa de 8000 plaquetas/mm³, lo que motivó su internación para estudio y tratamiento.

Antecedentes de enfermedad actual

Paciente previamente sano sin antecedentes de relevancia.

Motivo de internación

Plaquetopenia en estudio

Diagnósticos diferenciales a su ingreso

- Púrpura trombocitopénica inmune (PTI).
- Síndrome de Evans.
- Enfermedad Oncohematológica.
- Lupus eritematoso sistémico monogénico.
- Inmunodeficiencia común variable.
- Trombocitopenia congénita.

Examen físico al ingreso

Buen estado general, afebril. Se observan hematomas en miembros inferiores y superiores, en distintos estadios evolutivos, sin signos de sangrado activo; resto del examen sin particularidades. Peso: 10,500 gr (percentilo 75-90). Desarrollo neuromadurativo acorde a edad.

Exámenes complementarios:

- Laboratorio previo al inicio del tratamiento evidencia anemia y plaquetopenia: GB 17 910/mm³ (S 24 %/L 53 %/ M 8 %/Eo 13 %) Hb 10,9 g/dl, Plaquetas 8000/mm³. Urea 22 mg/dl, glucemia 105 mg/dl, Ac. Úrico 2,7 mg/dl, creatinina 0,21 mg/dl, LDH 404 U/l, Bilirrubina Total 0,35 mg/dl, GPT 15 U/l, GOT 38 U/l.
- Coagulograma: TP 79 % KPTT 31 seg. Normal.
- ECG acorde a la edad.
- Radiografía de tórax acorde a la edad.
- Ecocardiograma acorde a la edad.

Evolución

Al ingreso, por las características clínicas y de laboratorio con plaquetopenia severa y coagulograma normal, se sospecha púrpura trombocitopénica inmune, por lo que se indica pasaje de gammaglobulina EV (IgIV) 1gr/kg/dosis, pre-

a. Residente de 1^{er} año de Clínica Pediátrica. HNRG.

b. Residente de 2^{do} año de Clínica Pediátrica. HNRG.

c. Residente de 4^{to} año de Clínica Pediátrica. HNRG.

d. Jefe de Residentes de Clínica Pediátrica. HNRG.

e. Médica de planta Unidad 8.

sentando una respuesta positiva parcial en el recuento plaquetario a las 24 horas.

Se realizó interconsulta con servicios de Hematología y Reumatología, quienes consideraron que, siendo un paciente de temprana edad, era necesario descartar otras patologías más allá de las consideradas al ingreso tales como púrpura trombocitopénica inmune u otra etiología reumatológica. Deciden por ello adoptar una conducta expectante.

Como parte de los estudios etiológicos se realizaron:

- Serologías virales (Citomegalovirus, Virus Epstein Barr, Virus hepatitis C, Virus hepatitis C y Virus de la Inmunodeficiencia Humana) negativas.
- Perfil inmunológico (Componente 3 del complemento, componente 4 del complemento, poblaciones linfocitarias, anticuerpos anti-nucleares, anti toxoide tetánico, perfil linfocitario T ampliado, linfocitos T reguladores) con resultados pendientes.

En el control hematológico a las 72 h se observa caída en el recuento plaquetario, por lo que se decidió realizar punción y aspiración de médula ósea (PAMO), previo al inicio de corticoterapia para descartar causa oncohematológica. Dicho estudio evidenció celularidad +++ con serie megacariocítica hiperplásica, SM 52 %, SE 29 %, SL 19 %, confirmando el diagnóstico de PTI (Figura 1 y 2).

Debido a que el siguiente control hematológico, informó 16 000 plaquetas, se inició tratamien-

to con metilprednisona a 2 mg/kg/día. El paciente evolucionó con respuesta parcial con controles posteriores de 35 000 y 69 000 plaquetas/mm³. Continúa en seguimiento por Servicio de Hematología del HNRG.

COMENTARIO

La trombocitopenia inmunitaria (PTI) de la infancia se caracteriza por trombocitopenia aislada (recuento de plaquetas <100 000/microL con recuento normal de glóbulos blancos y hemoglobina).^{1,2} Su causa sigue siendo desconocida en la mayoría de los casos, aunque puede ser desencadenada por una infección viral u otro factor inmunológico. La PTI se conocía anteriormente como púrpura trombocitopénica idiopática o púrpura trombocitopénica inmune. El término actual conserva el acrónimo ampliamente reconocido "PTI" y reconoce el mecanismo inmunomediado.

Clasificación¹

PTI primaria - trombocitopenia menor a 100 000 no asociada a patología reconocible. Se clasifica en tres fases, según la duración del curso de la enfermedad:

PTI de reciente diagnóstico - dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico.

PTI persistente - entre 3 y 12 meses desde el diagnóstico inicial.

PTI crónica - más de 12 meses.

PTI secundaria: se refiere a la trombocitopenia inmunomediada asociada a patología recono-

Figura 1. Punción aspiración de médula ósea (PAMO), en la que se observa: "Línea de tensión" con celularidad aumentada con serie megacariocítica hiperplásica

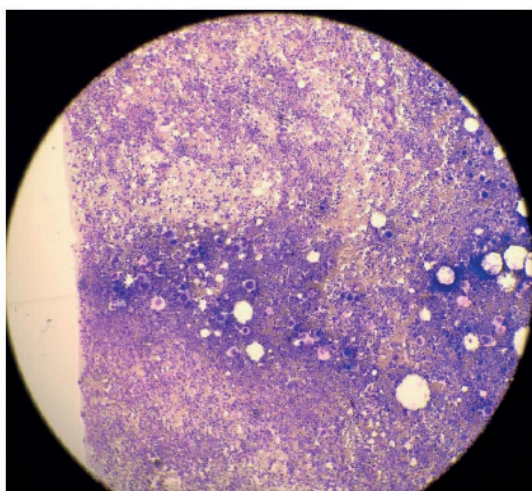
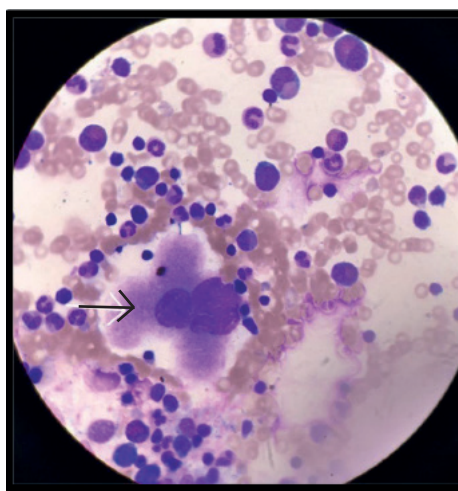


Figura 2. Se observa (flecha) megacariocito plaquetogénico, en fase de liberación de plaquetas. Imágenes aportadas por el Servicio de Hematología del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"



cible; incluye la inducida por fármacos o asociada a enfermedad sistémica (PTI asociada a Lupus eritematoso sistémico, inmunodeficiencia común variable, VIH).

PTI severa: es aquella en la que la magnitud clínica de la hemorragia exige tratamiento activo desde el comienzo de la enfermedad o requiere adicionar otros tratamientos al ya existente.

PTI refractaria: se denomina así a la PTI severa luego de la esplenectomía.

Epidemiología

La PTI es una de las causas más comunes de trombocitopenia sintomática en los niños. Aunque puede presentarse a cualquier edad, existe un pico de incidencia entre los dos y cinco años, y un segundo pico en la adolescencia. En la PTI infantil, hay un ligero predominio de niños sobre niñas, especialmente en lactantes. Según la serie de casos más grande de niños con PTI del registro del Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS), entre los 3 y los 12 meses de edad, la relación hombre/mujer fue de 1,7:1. Por el contrario, hay un predo-

minio femenino en la adolescencia y adultez.²

Presenta una incidencia máxima en primavera y principios del verano, en relación con los posibles desencadenantes virales.

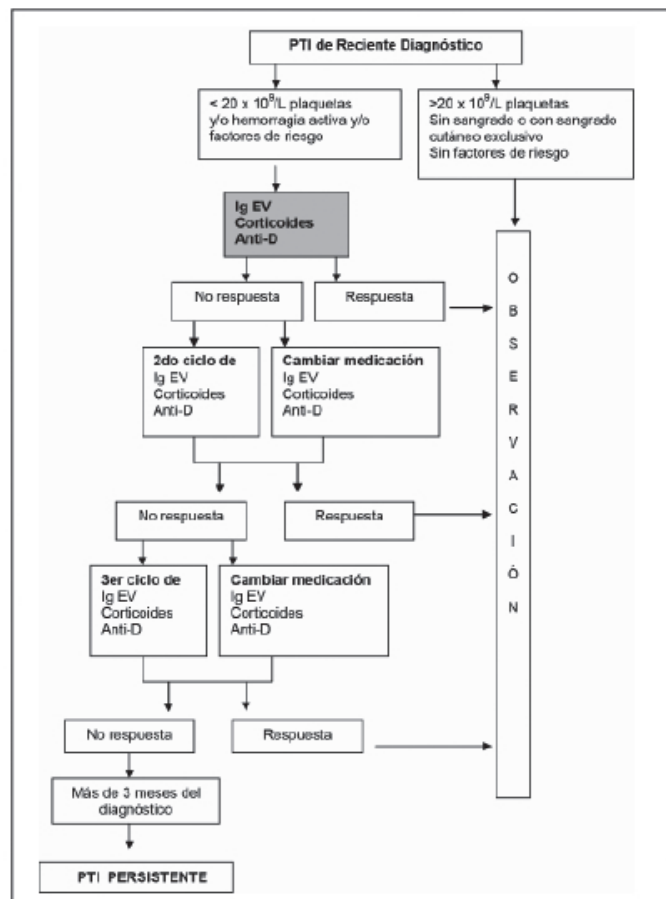
Enfoque de tratamiento - Visión general

El tratamiento inicial de los niños con PTI de diagnóstico reciente puede ser una “espera vigilante” o una intervención farmacológica.^{3,4}

La elección del tratamiento se basa en la gravedad de los síntomas hemorrágicos, el grado de trombocitopenia, factores de riesgo adicionales y los valores y preferencias de la familia (*Figura 3*). La mayoría de los niños con PTI se pueden tratar de forma ambulatoria si no hay complicaciones hemorrágicas graves (es decir, sólo manifestaciones hemorrágicas cutáneas).

El tratamiento de los pacientes pediátricos con PTI incluye la restricción de la actividad, evitar los medicamentos antiplaquetarios y anticoagulantes, el control regular del recuento de plaquetas y el control de hemorragias clínicas.

Figura 3. Algoritmo para tratamiento de PTI de reciente diagnóstico en pacientes pediátricos



Fuente: Guía Trombocitopenia Inmune, actualización 2012, Sociedad Argentina de Hematología.¹



Terapias de primera línea

La selección entre los agentes se fundamenta de acuerdo a la condición clínica del paciente, costos, disponibilidad y facilidad de administración.

- **Glucocorticoides:** son apropiados en monoterapia o en combinación con otros agentes.
 - Metilprednisolona - 30 mg/kg (máx. 1000 mg por día) como una única dosis intravenosa diaria durante tres a cuatro días.
 - Dexametasona - 24 mg/m²/día (máx. 40 mg por día) durante cuatro días, vía oral o intravenosa.
 - Prednisona - 4 mg/kg/día (máx. 240 mg por día) por vía oral durante siete días, seguido de una disminución rápida durante cuatro a siete días.
 - Prednisona - 1 a 2 mg/kg/día; por vía oral en una sola dosis matutina durante 7 a 21 días, seguido de descenso gradual.

Pueden ser necesarios ciclos de tratamiento repetidos si los síntomas hemorrágicos importantes persisten o reaparecen.

Se presume que los glucocorticoides tienen efectos rápidos: reducen la fagocitosis de plaquetas recubiertas de anticuerpos por el sistema reticuloendotelial, mejoran la integridad vascular y disminuyen la producción de anticuerpos antiplaquetarios.⁵

- **Inmunoglobulina intravenosa** - se administra como una dosis única de 0,8 a 1 g/kg. Generalmente se observa un aumento en el recuento de plaquetas dentro de las 24 horas posteriores a la administración.

La terapia con IgIV es superior a los glucocorticoides o la vigilancia expectante cuando se desea una recuperación temprana del número de plaquetas.⁵⁻⁷ El tratamiento temprano con IgIV no parece reducir la probabilidad de desarrollar PTI crónica, aunque la remisión puede lograrse antes.^{8,9}

- **Inmunoglobulina anti-D** - es una alternativa razonable a la IgIV para niños con PTI seleccionados adecuadamente. La inmunoglobulina Anti-D es ineficaz cuando se usa en pacientes con tipo de sangre Rh negativos o esplenectomizados. Cuando se decide el tratamiento con anti-D y no existen contraindicaciones, se administra aproximadamente 75 microgramos/kg (375 unidades internacionales/kg) IV como dosis única. A esta dosis, parece tener una eficacia comparable a la de IgIV.^{10,11}

Tratamientos propuestos según gravedad del paciente

- **Sangrado potencialmente mortal** - Si se produce una hemorragia potencialmente mortal (Hemorragia intracraneana (HIC), sangrado gastrointestinal con inestabilidad hemodinámica, hemorragia pulmonar con compromiso cardiopulmonar), se requiere intervención inmediata.¹²

Se recomienda que estos pacientes sean tratados con una *combinación de las siguientes terapias*:³

- *Transfusiones de plaquetas:* una dosis en bolo de 10 a 30 ml/kg, generalmente seguida de una infusión continua.
- *Metilprednisolona* se administra a una dosis de 30 mg/kg por día (hasta 1 g) por vía intravenosa (IV) durante tres a cuatro días.
- *Inmunoglobulina intravenosa* se administra a una dosis de 1 g/kg por día durante uno a tres días.

El tratamiento combinado es más eficaz para aumentar inmediatamente el recuento de plaquetas que la terapia con un solo agente.

Afortunadamente, las hemorragias potencialmente mortales son poco frecuentes en la PTI infantil; La HIC se presenta en <1 % de los niños con PTI.

- **Sangrado severo que no pone en peligro la vida** - Para hemorragias mucosas graves o sospecha de hemorragia interna que requiere atención médica inmediata pero que no pone en peligro la vida (p. ej., hemorragia gastrointestinal sin inestabilidad hemodinámica, hemorragia pulmonar sin compromiso cardiopulmonar, epistaxis grave prolongada, hemorragia muscular o articular), el tratamiento es similar al descrito anteriormente: en lugar de administrar los tres agentes, puede ser suficiente un enfoque medido que utilice uno o dos de los mismos durante menos días.
- **Riesgo de hemorragia moderado a alto** en pacientes que actualmente carecen de síntomas hemorrágicos graves, la elección del tratamiento inicial depende de qué tan rápido se desee un aumento en el recuento de plaquetas:²
 - *Cuando se desea un aumento rápido en el recuento de plaquetas*, (p. ej.: Cirugía planificada o procedimiento que probablemente induzca la pérdida de sangre, traumatismo craneoencefálico sin HIC, dolor de cabeza severo e inexplicable), se

sugiere el tratamiento con IgIV o anti-D (Evidencia Grado 2B).

Para los pacientes en los que no es necesario un aumento rápido o urgente del recuento de plaquetas, se sugiere un tratamiento inicial con glucocorticoides orales (Evidencia Grado 2C).

Generalmente se define el riesgo de hemorragia moderada como:²

- Síntomas hemorrágicos de grado III (hemorragia de las mucosas), o
- Recuento de plaquetas <30 000/microl más uno o más de los siguientes factores de riesgo:
 - Uso de medicamentos antiplaquetarios o anticoagulantes (p. ej., AINE, heparina).
 - Trastorno hemorrágico concomitante (p. ej., Enfermedad de von Willebrand).
 - Estilo de vida muy activo que somete al paciente a traumas frecuentes.
 - Imposibilidad para garantizar un seguimiento cercano y/u otra supervisión parental requerida o acceso a la atención médica limitado.
- **Riesgo de hemorragia bajo**- Niños sin sangrado o sangrado leve (es decir, grado I a II hemorragia cutánea solamente) sin ninguno de los factores de riesgo o circunstancias descritos anteriormente. Generalmente no requieren intervención farmacológica y pueden manejarse con “espera vigilante”. (Grado 2C).²⁻⁴

Los argumentos a favor de la “espera vigilante” sin una intervención farmacológica temprana se basan en las siguientes observaciones.^{2,3,13}

- Las terapias disponibles (IgIV, anti-D IV y esteroides) no parecen tener efectos curativos. Aproximadamente del 50 al 70 % de los niños se recuperan de la PTI dentro de los tres a seis meses posteriores a la presentación, con o sin tratamiento.
- El sangrado grave es poco común en niños con PTI y ocurre en <5 %.
- Todas las intervenciones farmacológicas para la PTI tienen posibilidades de producir efectos adversos.

Se puede ofrecer tratamiento a niños con bajo riesgo de hemorragia si existe un alto grado de temor o ansiedad en el paciente o los padres, o si la familia no acepta la espera vigilante.

Respuesta al tratamiento

- **Respuesta completa** ($\geq 100 \times 10^9/L$ y ausencia de hemorragia).

- **Respuesta parcial** ($\geq 30 \times 10^9/L$ con un aumento >2 veces del valor inicial y ausencia de hemorragia).

- **No respuesta** (< 2 veces del valor inicial o presencia de hemorragia).

- **Respuesta esperada** - Aproximadamente del 75 al 90 % de los pacientes responden al tratamiento inicial con terapias de primera línea. El momento de la respuesta es variable y depende del agente que se use (1 a 4 días para IgIV y anti-D IV, 2 a 14 días para glucocorticoides).^{3,5,11}

Las variaciones genéticas en el receptor IIb de IgG-Fc (FCGR2B) parecen influir en la respuesta a la IgIV y en la probabilidad de lograr una remisión completa temprana.

- **Mala respuesta a la terapia inicial** - Para pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento inicial (es decir, síntomas hemorrágicos moderados o graves en curso con un recuento de plaquetas persistente <20 000/microl), generalmente se rota a otra terapia de primera línea o se puede utilizar una combinación de terapias.

Una mala respuesta al tratamiento también debe impulsar la reevaluación del cuadro clínico para identificar nuevos hallazgos que puedan sugerir otra causa de trombocitopenia, como malignidad o insuficiencia de la médula ósea. Si se observan características atípicas, se justifica una evaluación adicional, incluido un examen de la médula ósea.

Se recomienda evaluar la infección por citomegalovirus (CMV) en casos refractarios ya que, si está presente, el tratamiento antiviral puede restaurar la capacidad de respuesta a la terapia con inmunoglobulinas, mientras que los glucocorticoides y otros tratamientos inmunosupresores pueden empeorar la PTI.²

- **Recuento de plaquetas objetivo** - Se realiza en pacientes en los que se emplea farmacoterapia, generalmente con el objetivo de alcanzar un nivel de $\geq 20\ 000$ a $30\ 000/microl$ (excepto en el caso de hemorragia o cirugía que pongan en peligro la vida, para las que pueden ser necesarios recuentos de plaquetas más altos).²

- **Vigilancia** - Se sugiere monitoreo del recuento de plaquetas una vez a la semana inicialmente. El intervalo entre las pruebas se puede aumentar gradualmente a medida que el cuadro clínico se estabiliza. La monitorización debe continuar hasta que el recuento de plaquetas



haya alcanzado la normalidad (> 150 000/microL) y sea estable sin tratamiento. Esta recuperación ocurre dentro de uno a tres meses después de la presentación en la mitad de los niños con PTI, y a los seis meses en aproximadamente el 60 al 75 % de los niños.^{9,10}

La recurrencia de la PTI es rara y ocurre en <5 % de los casos.^{13,14}

Aproximadamente el 10 a 20 % de los niños afectados pasan a tener PTI crónica, que se define como trombocitopenia durante más de 12 meses desde la presentación.

- **Mortalidad** -La mortalidad es muy poco frecuente. En pacientes recién diagnosticados se debe casi en su totalidad a complicaciones hemorrágicas catastróficas, en particular HIC, mientras que la mortalidad y morbilidad en pacientes con PTI crónica pueden deberse a infecciones como complicación del tratamiento inmunosupresor a largo plazo.

CONCLUSIÓN

La PTI es una de las causas más frecuentes de trombocitopenia sintomática en niños. La mayoría de los niños se recuperan entre 3 y 6 meses después del inicio de los síntomas, con o sin tratamiento farmacológico. No se ha demostrado que la intervención farmacológica temprana reduzca la probabilidad de desarrollar cronicidad.

Desde esta perspectiva, es posible considerar a la vigilancia activa como estrategia de seguimiento, sólo si el paciente no presenta criterios de gravedad clínicos ni de laboratorio, u otros factores de riesgo asociados, utilizando la farmacoterapia para los casos refractarios o persistentes. Es posible brindar esta alternativa, al asegurar un adecuado control clínico además del acompañamiento y comprensión familiar de la problemática. De este modo, se evitan los efectos adversos y costos de las terapias utilizadas habitualmente; logrando en la mayoría de los casos una evolución clínica favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donato H, Fassi D, Rapetti MC, et al. Trombocitopenia Inmune. Sociedad Argentina de Hematología. 2012.
2. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. Intercontinental Childhood ITP Study Group A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003;143(5):605.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. American Society of Hematology The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190.
4. Bussel JB. Immune thrombocytopenia (ITP) in children. In: Donald H Mahoney, Jr (Ed.), UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate, 2017.
5. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-186.
6. Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, et al. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* 2016;17(4): 268-286.
7. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985;2(8453):464-8.
8. Boruchov DM, Gururangan S, Driscoll MC, et al. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007;110(10):3526-31.
9. Heitink-Pollé KMJ, Uiterwaal CSPM, Porcelijn L, et al. Intravenous immunoglobulin vs observation in childhood immune thrombocytopenia: a randomized controlled trial. *Blood* 2018;132(9):883-91.
10. Tarantino MD, Madden RM, Fennewald DL, et al. Treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with anti-D immune globulin or pooled immune globulin. *J Pediatr* 1999;134(1):21.
11. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 2006;148(4):489.
12. Sadowitz D, Souid AK, Terndrup TE. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: recognition and management. *Pediatr Emerg Care* 1996;12(3):222-7.
13. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, et al. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2005;147(4):521.
14. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr* 2003;143(3):302-7.