

EDUCACION MEDICA CONTINUA

Púrpura trombocitopénica inmune

Inmune thrombocytopenic purpura

Drs.: Héctor Mejía Salas, M.Sc.*, Mireya Fuentes Zambrana**

Introducción

El término plaquetopenia implica la disminución del número de plaquetas por debajo de 150.000/uL, el cuadro es subclínico cuando las plaquetas se encuentran por encima de 80.000/uL y difícilmente tiene componente hemorrágico. Las hemorragias de la plaquetopenia son de tipo cutáneo (petequias, equimosis), subcutánea (hematomas) o mucoso. En niños el cuadro más frecuentemente asociado a esta disminución es la púrpura trombocitopénica autoinmune.

Epidemiología

La incidencia anual estimada de la púrpura es de 3 a 17 casos por 100.000 niños menores de 16 años, la mayoría de los casos son diagnosticados en invierno, se puede manifestar a cualquier edad, principalmente entre los 3 y 10 años, afecta a hombres y mujeres por igual, el 70 a 75% de los casos corresponde a la forma aguda que se define como duración de la plaquetopenia no mayor a seis meses, con un promedio de normalización de las plaquetas en tres a cuatro meses. El 25 a 30% de los casos evolucionan a la forma crónica, que no necesariamente significa "de por vida", el promedio de duración es de 2 a 4 años, en un pequeño porcentaje de pacientes el cuadro perdura durante la adultez. La púrpura trombocitopénica crónica es más frecuente en niños por encima de los 10 años o adolescentes. La mortalidad por esta entidad es baja (1-2%) principalmente por hemorragia intracraneana.

Fisiopatología

Las plaquetas se forman en la médula ósea por fragmentación del citoplasma del megacariocito. La trombopoyetina y el factor de crecimiento megacariocítico constituyen los reguladores principales del desarrollo de

dicha célula y de la producción de plaquetas. La vida de la plaqueta es de 7 a 10 días y en las transfundidas inclusive de 5 días.

La plaquetopenia puede producirse como resultado de: reducción de la producción plaquetaria, aumento de la destrucción plaquetaria y aumento del secuestro esplénico.

Plaquetopenia por producción disminuida: se caracterizan por una disminución de megacariocitos o más bien de un número de megacariocitos normales con una defectuosa producción plaquetaria. Un ejemplo clásico de plaquetopenia hipomegacariocítica congénita es la enfermedad de Fanconi. Por otro lado las plaquetopenias adquiridas generalmente se producen después de radiaciones ionizantes, infecciones virales o bacterianas, exposición a tóxicos como los insecticidas. Dentro de los fármacos más comúnmente asociados a plaquetopenia se encuentran los antiblásticos (ver cuadro # 1).

Cuadro # 1. Drogas comunes asociadas a trombocitopenia.

Drogas asociadas a la disminución de la producción de plaquetas

- Agentes quimioterápicos
- Diuréticos tiazídicos
- Alcohol
- Estrógenos
- Cloranfenicol
- Radiación ionizante

Drogas asociadas con el incremento de la destrucción de plaquetas

- Sulfonamidas
- Quinidina
- Quinina
- Carbamazepina
- Acido valproico
- Heparina
- Digoxina

Drogas asociadas con la función alterada de plaquetas

- Aspirina
- Dipiridamol

De: Chu Y-W, Korb J, Sakamoto KM. Idiopathic thrombocytopenic purpura

* Pediatra Magíster en Epidemiología Clínica. Hospital del Niño

** Pediatra

Las causas más frecuentes de este tipo de plaquetopenias son la aplasia medular y la producida por neoplasias. En la primera la disminución del número de megacariocitos se asocia a una reducción importante de otras series celulares sin sustitución neoplásica, mientras que en la segunda se evidencia la sustitución medular por tejido neoplásico.

La trombocitopoyesis ineficaz se caracteriza más bien por un número normal o aumentados de megacariocitos medulares que producen un menor número de plaquetas, son representantes de este cuadro el May-Hegglin y el síndrome de Wiskott-Aldrich.

Plaquetopenias por destrucción incrementada: se reconocen principalmente dos tipos de causas, el primero de naturaleza inmune y el segundo no inmune que se caracteriza por el consumo plaquetario debido a presencia de prótesis (cardíacas o vasculares).

Plaquetopenia por secuestro incrementado: son las más frecuentes y en la mayoría se reconoce un mecanismo inmune. La plaquetopenia puede ser causada por autoanticuerpos como la púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) aguda o crónica.

Casi el 70% de los pacientes con PTA tienen el antecedente reciente de alguna enfermedad viral; en algunos de ellos se identificaron virus específicos como los de la varicela zoster, Epstein Barr, parvovirus B19, influenza, rubéola, papera, sarampión, VIH-1. Se han propuesto muchos mecanismos para explicar directa o indirectamente la aparición de autoanticuerpos después de una infección viral; un complejo virus- antiviral podría adherirse a las plaquetas dañándolas por lo tanto ocasionan su remoción por el sistema reticuloendotelial. Los virus también podrían actuar directamente sobre los megacariocitos medulares induciendo la formación de plaquetas defectuosas y estas estimular la formación de autoanticuerpos.

Las plaquetas tienen diversos receptores de membrana que les permite interactuar con sustratos diferentes. Los niños con PTI tienen anticuerpos policlonales y monoclonales dirigidos contra alguna de tales moléculas, los principales blancos antigénicos son epitopos en el receptor de fibrinógeno, glucoproteína IIb-IIIa, receptor del factor de Von Willebrand, glucoproteína Ib-IX-V. Los anticuerpos predominantemente son del tipo IgG, pero también se describieron IgM e IgA.

Diagnóstico

El diagnóstico de PTI en niños se hace después de excluir otras causas de trombocitopenia, para lo cual el médico debe valorar de manera integral los datos de la anamnesis, examen físico y exámenes de laboratorio:

a) Datos anamnésticos.

- Características de la diátesis: tipo, duración de la hemorragia, hemostasia durante los procedimientos invasivos
- Síntomas sistémicos: especialmente enfermedades virales de reciente aparición, infecciones recurrentes sugestivas de una inmunodeficiencia.
- Reciente inmunización con vacunas de virus vivos
- Fármacos: heparina, quinidina, sulfonamidas, ácido acetil salicílico, penicilina
- Factores de riesgo para infección de VIH, infección materna por VIH
- Historia familiar de trombocitopenia o de desordenes de naturaleza hematológicas
- Condiciones patológicas asociadas que puedan incrementar el riesgo de hemorragia
- Estilo de vida, incluso la actividad física vigorosa y potencialmente traumática.
- Excluir síndromes específicos congénitos: anemia de Fanconi, síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio, síndrome de Wiskott Aldrich y variantes, síndrome de Alport y variantes, síndrome de Bernard-Soulier, anomalía de May-Hegglin, síndrome de plaquetas grises, trombocitopenia del mediterráneo.

b) Examen físico

En la PTI existen diátesis hemorrágicas cutáneas manifestadas sobre todo como petequias, equimosis y hematomas, aunque estos últimos son más típicos de patologías de la coagulación. Las diátesis de las mucosas se manifiestan por epistaxis, gingivorragia y más raramente hematuria y melena. Es importante remarcar que los datos clínicos de sangrado cutáneo y mucoso correlacionan bien con el recuento de plaquetas (ver cuadro # 2)

Cuadro # 2. Correlación de clínica y laboratorio.

Recuento de plaquetas (por uL)	Diátesis hemorrágica	
	Cutánea	Mucosa
Mayor a 150.000	0	0
50.000-150.000	+ solo por trauma	0
20.000-50.000	++ (petequias)	++
Menor a 20.000*	+++ (petequias y hematomas)	+++

*Niño bañado

De Jankovich M, M Ronzoni, Di Biase M. Le piastrinopenie in età pediatrica

En la PTI usualmente no existen esplenomegalia o hepatomegalia, su presencia debe hacer pensar en patologías de otro orden hematológico. Se remarca que

en el 10% de niños menores de 1 año se palpa de manera normal el polo esplénico.

El examen clínico del niño puede ser fuertemente positivo presentándose como “niño bañado” (término que quiere remarcar la facilidad de sangrados cutáneos y mucosos) o negativo al momento de la observación. En base a la localización y extensión de las manifestaciones hemorrágicas se puede dividir en los siguientes estadios:

1. **Forma asintomática o pauciasintomática:** con ninguna manifestación hemorrágica, pocas petequias, más raramente equimosis, ausencia de manifestaciones hemorrágicas mucosas. Es más típico de la PTI crónica.
2. **Forma con sintomatología intermedia:** las petequias son más difusas, numerosas equimosis, hematomas, hemorragias mucosas. Es la forma más típica y frecuente de PTI aguda
3. **Forma con sintomatología grave:** numerosas y graves manifestaciones hemorrágicas, cutáneas y mucosas, con compromiso de órganos y peligro de vida. Es más frecuente en niños menores de 2 años

c) Exámenes de laboratorio:

Hemograma completo: que evidencia la plaquetopenia de grado variable, valor normal de hemoglobina y leucocitos. El frotis de sangre periférica donde se tiende a aumentar el volumen de la plaqueta pero jamás asumiendo el aspecto de plaqueta gigante. Por otro lado debe distinguirse la verdadera trombocitopenia de la pseudotrombocitopenia, que está ligada a la aglutinación de las plaquetas en presencia de EDTA.

Aspirado medular: La realización de un aspirado medular de rutina para el diagnóstico de púrpura trombocitopénica es controversial ya que muchos estudios han demostrado que la probabilidad de que la leucemia se presente con trombocitopenia aislada es baja (de 2239 pacientes diagnosticados de leucemia por el *Pediatric Oncology Group* ninguno debutó con trombocitopenia aislada). Por lo tanto el aspirado medular tiene un valor limitado en el diagnóstico inicial de púrpura trombocitopenica, solo debería realizarse en situaciones especiales, donde no hay una correlación absoluta entre los hallazgos clínicos y de laboratorio, como las siguientes: 1) hallazgos inusuales en la historia clínica y el examen físico (historia de fiebre, pérdida de peso, fatiga, dolor óseo, presencia de linfadenopatía o esplenomegalia), 2) la presencia de células rojas o blancas anormales, recuentos absolutos anormales en la línea blanca, 3) caso en los cuales los esteroides serán usados para el tratamiento como drogas de primera línea o como segunda opción cuando la inmunoglobulina endovenosa ha fallado en resolver una trombocitopenia, 4) Para la evaluación de la PTC y en casos de trombocitopenia que

son refractarias a múltiples variedades de tratamiento. La importancia de realizar aspirado medular en estas circunstancias se subraya por los reportes de caso en los cuales el diagnóstico de leucemia o anemia aplásica no solamente fue retrasado si no enmascarado con el tratamiento esteroideo en pacientes con diagnóstico inicial de púrpura trombocito-pénica.

Anticuerpos antiplaquetarios: El 70 a 80% de las PTA con las técnicas actualmente disponibles (inmunofluorescencia directa e indirecta, tests inmunoenzimáticos, test de captura en fase sólida, anticuerpos monoclonales antiglicoproteína plaquetaria) es posible determinar los marcadores inmunológicos de esta entidad, es decir los anticuerpos antiplaquetarios adheridos a las plaquetas mismas o circulantes en el suero del paciente. En el restante 20 a 30% en los cuales las determinaciones dan negativas, no significa que los anticuerpos no existen, más bien el título es muy bajo (por lo tanto falsamente negativos) o que las técnicas disponibles no están en grado de demostrarlas. Los métodos que miden Ig-G son muy sensibles pero inespecíficos, porque dichos anticuerpos se miden también en estados trombocitopénicos no inmunitarios, por otra parte los métodos que miden los anticuerpos plaquetarios específicos de glucoproteínas han poseído alta especificidad (mayor a 90%), pero sensibilidad subóptima (40-60%).

Otros exámenes recomendados se muestran en el cuadro # 3.

Cuadro # 3. Exámenes hematológicos a seguir.

Tiempo de hemorragia medido según Ivy
Tiempo de protrombina
Tiempo parcial de tromboplastina
Productos de degradación de fibrina y fibrinógeno
IgG, IgA, IgM
Celulas LeTest de Coombs directo e indirecto
Reacción de Vidal-Wright
Dosificación de anticuerpos anticitomegalovirus, antitoxoplasma, anroseola
Monotest y Paul Bunnel
Anticuerpos antiplaquetarios
Autoanticuerpos (anti DNA, anticardiolipina)

Diagnóstico diferencial

La disminución de las plaquetas puede ser el resultado de entidades inmunológicas y no inmunológicas que deben diferenciarse de la PTI, siempre basados en la historia clínica, examen físico y la interpretación del frotis sanguíneo:

Disminución de la producción de plaquetas: Síndrome de ausencia de radio y trombocitopenia, anemia de

Fanconi, trombocitopenia amegacariocítica, Leucemia, anemia aplásica, neuroblastoma, deficiencia nutricional, drogas (ver tabla 1)

Incremento de la destrucción plaquetaria: trombocitopenia neonatal autoinmune, drogas (ver tabla 1), infección por VIH, púrpura post transfusión, enfermedades autoinmunes del colágeno, síndrome urémico hemolítico, CID, cardiopatía congénita cianógena.

Desórdenes cualitativos de las plaquetas: Síndrome de Wiskott Aldrich, síndrome de Bernard Soulier, anomalía de May Hegglin, síndrome gris de las plaquetas.

Secuestro: Síndrome de Kasabach Merrit, hiperesplenismo

Tratamiento

Es difícil valorar la eficacia del tratamiento, pues gran parte de los casos se resuelven de manera espontánea, las conclusiones existentes sobre las opciones terapéuticas vienen a partir de pequeñas series de casos de pacientes con la enfermedad grave donde se usaron diferentes opciones terapéuticas y otro grupo de pacientes sin sangrado grave donde se observó la remisión espontánea. Por lo anteriormente expuesto se deben tener presentes las siguientes consideraciones para el tratamiento:

- El riesgo de hemorragia intracraneana es mayor en los primeros 15-30 días de enfermedad, aunque su incidencia es menor al 1%.
- En los primeros 6 meses de enfermedad (principalmente 2-3 meses) existe la posibilidad de una evolución hacia la curación espontánea.
- La enfermedad puede acarrear algunos riesgos conductuales en el niño (aislamiento, poca actividad física) y en la familia (ansiedad y fobia).

Por las anteriores premisas en niños con plaquetopenias generalmente post infecciosas, asintomático o con manifestaciones hemorrágicas cutáneas y con un número de plaquetas > a 20.000/uL, en los cuales se pueda solo limitar la actividad física, según muchos expertos no necesitan ser tratados.

Por otro lado los niños con plaquetas < a 20.000/uL, dependiendo de la diátesis hemorrágica es preferible el uso de esteroides VO (prednisona) con una dosis estándar de 2mg/Kg/d o 60mg/m²/d VO en tres dosis por un período de dos semanas y suspensión el día 21, la dosis máxima es de 80mg/d.

En presencia de diátesis hemorrágicas severas se puede usar el doble de esta dosis, es decir 4mg/Kg/d en tres dosis, por 7 días, con reducción del 50% en la segunda semana y suspensión el día 21, la dosis máxima diaria es de 180mg/d en este caso.

En niños donde persiste la diátesis hemorrágica mucosa, plaquetopenia grave o en aquellos en los cuales se quiera obtener un incremento más rápido por el riesgo de hemorragia (por trauma, hemorragia intracraneana o cirugía) es preferible el uso de esteroides a altas dosis por vía IV como la metilprednisolona 15-30 mg/Kg en dosis única infusión de 30-60 minutos por 3 días (dosis máxima 1g/d) o bien el uso de la inmunoglobulina a fragmento Fc íntegro a una dosis de 0.8 g/Kg IV por un día, o en casos extremadamente graves a una dosis de 2g/Kg in 2-5 días. Debe remarcar que el uso de esteroides y de gammaglobulinas a alta dosis se la prefiere más por su rapidez de acción (24-48 horas) aunque sea esta transitoria.

Las inmunoglobulinas explican su acción por el bloqueo de los receptores Fc plaquetarios a nivel del sistema reticuloendotelial, impidiendo la destrucción de las plaquetas opsonizadas por los anticuerpos por lo cual elevan rápidamente su número, no es desconocido que su costo en muchas ocasiones lo hace inaccesible en nuestro medio. Los esteroides de alta dosis son de un costo más bajo pero son reportados algunos efectos colaterales como hiperglucemia, crisis hipertensiva aunque irrelevantes tomado en cuenta el costo beneficio.

En la PTI crónica se deben contemplar los siguientes puntos:

- Se debe tratar al niño plaquetopénico no a la plaquetopenia.
- Después del sexto mes es posible observar mejorías espontáneas aunque esto supereditado a infecciones virales intercurrentes.
- Se debe tener en cuenta el daño psicológico que produce la enfermedad
- Debe prevalecer el criterio clínico sobre el número de plaquetas.

Se contemplan eventuales ciclos con prednisona VO a 0.5-1 mg/Kg/d o bien IG a altas dosis 0.2-0.4 g/Kg una vez a la semana cada 3 semanas. En el caso de refractariedad y hemorragias se considera el uso de metilprednisolona IV a dosis de 30mg/Kg/d cada 2-3 semanas.

La esplenectomía es considerada en la PTI refractaria a pesar de terapia farmacológica y cuando el paciente tiene más de 5 años. Cerca del 70-80% de los esplenectomizados normaliza sus plaquetas, pero en el restante 20-30% mantienen valores en torno a 50.000/uL.

Entre otras terapias usadas para el tratamiento de la plaquetopenia se encuentran:

- Ácido ascórbico (vitamina C), que mejora la sobrevida intravascular de las plaquetas autólogas.

- Danazol que tiene una acción de modulación sobre la población T celular por lo tanto disminución de los anticuerpos.
- Colchicina
- Interferon alfa que tiene acción de modulación sobre la población B celular en proceso autoinmune.
- Ciclosporina A
- Factor activador de plaquetas
- Desmopresina que tiene acción sobre la pared de los vasos.

Referencias

1. Van Hoff J, Ritchey AK. Pulse methylprednisolone therapy for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1988;113:563-6
2. Gernsheimer T, Satratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1989;320:974-80
3. Jankovic M, Ronsoni M. Le piastrinopenie in età pediatrica. En: *Aggiornamenti di fisiopatologia e terapia in pediatria*. CIS Milano. 1999.p.47-54.
4. Chu YW, Corp. J, Sakamoto KM. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatrics in Review* 2000;21:95-103
5. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:945-1008
6. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002;141:683-8.
7. De Alarcon P. Immune or idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in childhood: What are the risks and who should be treated?. *J Pediatr* 2003;143:287-89