

Síndrome purpúrico

Elena, G., Lavergne, M.

Definición

Grupo de enfermedades en las que se producen pequeñas hemorragias de las capas superficiales de la piel o mucosas que dan una coloración purpúrea (falla de la hemostasia primaria).

Clasificación

Básicamente, diferenciamos los síndromes purpúricos según sean trombocitopénicos o no trombocitopénicos, como se presentan en la Tabla 10.4.1. A continuación nos referiremos en particular a la púrpura trombocitopénica inmune.

Púrpura trombocitopénica inmune

Definición

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una trombocitopenia aislada que se presenta con manifestaciones de sangrado o sin ellas, en pacientes que cumplen los siguientes criterios:

- Recuento plaquetario menor de 100 000/mm³.
- Ausencia de enfermedad infecciosa aguda intercurrente (mononucleosis, hepatitis, varicela, etc.).
- Ausencia de enfermedad sistémica de base (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea juvenil, inmunodeficiencia, etc.).
- Megacariocitos normales o aumentados en la PAMO (punción aspiración de médula ósea). Este es un criterio que puede ser reemplazado por la remisión completa espontánea o inducida por gammaglobulina en aquellos pacientes a los que no se les realizó PAMO al inicio de la afección.

Clasificación

La clasificación clásica en aguda y crónica, ha sido modificada recientemente de la siguiente manera:

- PTI de reciente diagnóstico: cuando se alcanza la remisión completa (tres recuentos plaquetarios mayores o iguales a 100 000/mm³) antes de los tres meses del inicio de la afección. Representa el 50% de los casos.
- PTI prolongada: cuando los recuentos plaquetarios persisten en cantidades inferiores a 100 000 mm³ entre los tres y doce meses de evolución. Se observa en el 30% de los casos.
- PTI crónica: cuando los recuentos plaquetarios persisten en rangos inferiores a 100.000 mm³ luego de doce meses de evolución. Constituye el

20% de los casos; de ellos, del 20% al 25%, según las distintas series, alcanza remisión completa espontáneamente luego de años de evolución.

- PTI recidivante: cuando luego de haber alcanzado remisión completa y sostenida en el tiempo (durante meses o años) el recuento plaquetario baja nuevamente a menos de 100 000/mm³. Se observa en el 2%-4% de los casos.

Diagnóstico

El diagnóstico de PTI frecuentemente es directo, dado que la mayoría de las otras entidades que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial se desarrollan en niños críticamente enfermos o que además presentan estigmas o hallazgos clínicos y de laboratorio que no se observan en PTI.

Anamnesis

Antecedentes personales

- Enfermedades infecciosas específicas e inespecíficas previas: en la mayoría de los casos las infecciones previas a la aparición de la púrpura son leves y poco específicas. No obstante, se conoce que el virus de la varicela zóster, el del sarampión, el de Epstein Barr y algunas infecciones bacterianas leves desencadenan PTI. Por otra parte, es bien conocida la relación entre el VIH y la PTI, lo cual debe tenerse en cuenta durante el interrogatorio, para descartar PTI secundaria.
- Inmunizaciones previas: existe correlación entre la aplicación de vacunas de virus vivos y atenuados (SRP y Sabin) y la aparición de PTI.
- Inmunodeficiencias congénitas: estos pacientes son más proclives a desarrollar PTI y otros trastornos hematológicos mediados por el sistema inmune, también englobados como PTI secundaria.

Antecedentes familiares

Habitualmente, la historia familiar de estos pacientes es negativa para entidades hematológicas.

Examen físico

Por lo general, se aprecia:

- Paciente en buen estado general.
- Petequias o hematomas que, a menudo, aparecen con mayor frecuencia en la cara, el cuello y la parte superior del tórax.

No trombocitopénicas

- Desorden cualitativo de las plaquetas.
 - Congénitas:
 - Tromboastenia de Glanzman.
 - Síndrome de las plaquetas gigantes (enfermedad de Bernard-Soulier).
 - Adquiridas:
 - Insuficiencia renal aguda o crónica.
 - Enfermedad hepática.
 - Consumo de aspirina.
- Vasculares:
 - No inflamatorias:
 - Congénitas: malformaciones vasculares, trastornos del tejido conectivo (Danlos).
 - Adquiridas: mecánicas.
 - Daño endotelial.
 - Inflamatorias:
 - Vasculitis de grandes y medianos vasos (poliarteritis nudosa).
 - Vasculitis de pequeños vasos (síndrome de Henoch, VIH, colagenopatías).

Trombocitopénicas

- Por defecto de la producción o producción defectuosa:
 - Congénitas:
 - Pancitopenia constitucional (síndrome de Fanconi).*
 - Trombocitopenia amegacariocítica.
 - Síndrome de TAR (trombocitopenia c/agenesia de radio).
 - Adquiridas:
 - Anemia aplásica.*
 - Infiltración medular.*
 - Infecciones virales (Epstein Barr, VIH, parvovirus, rubéola).
 - Secundaria a medicamentos (digoxina-sulfas).*
- Por aumento de la destrucción:
 - Inmunes:
 - Púrpura trombocitopénica idiopática: causa más frecuente de síndrome purpúrico en la infancia.
 - VIH.
 - No inmunes:
 - Síndrome urémico hemolítico.
 - Hemangiomas (síndrome de Kassabach Merrit).
 - Circulación turbulenta (*bypass* cardíaco, estenosis aórtica, reemplazo valvular).
 - Coagulación vascular diseminada.
- Por secuestro:
 - Hiperesplenismo.
 - Hipotermia.

(*) SUELEN PRESENTARSE EN COMBINACIÓN CON OTRAS CITOPENIAS.

- Sangrados en mucosas, tales como epistaxis, hematuria, hemorragia gingival o flictenas hemorrágicas en la boca. Las hemorragias gastrointestinales son poco frecuentes.

- Tamaño normal del hígado y del bazo; el bazo puede estar levemente aumentado en un 10% de los pacientes.
- Ausencia de linfadenopatías significativas.
- Sangrados del SNC poco frecuentes (menores de 1%).

Para el diagnóstico de PTI deberán estar presentes los siguientes cuatro requisitos:

- Síndrome purpúrico con trombocitopenia (recuento plaquetario menor de 100 000/mm³).
- Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (mononucleosis infecciosa, hepatitis, etc).
- Ausencia de patología sistémica de base (lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirido, linfoma, etc).
- Megacariocitos normales o aumentados en médula ósea. Este criterio puede ser reemplazado en caso de remisión espontánea completa en aquellos pacientes a los que no se les haya realizado punción de médula ósea (véase más adelante).

Exámenes complementarios

- Hemograma completo con recuento de plaquetas y visualización del frotis periférico.
- Coagulograma básico: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada y tiempo de trombina.
- Serología viral: las determinaciones mínimas que se deben realizar serán para Epstein-Barr, VIH y hepatitis. En forma opcional, se recomienda serología para CMV, herpes, etc.
- Prueba de Coombs directa.
- Medulograma (opcional). Puede obviarse si los restantes valores del hemograma son normales y mientras el paciente no reciba tratamiento con corticoesteroides. Pero deberá realizarse si a los quince días el recuento plaquetario persiste en valores similares a los del momento del diagnóstico. Si el recuento plaquetario experimentó un aumento parcial, quedará a criterio del médico tratante su realización posterior al igual que su ejecución en cualquier momento en caso de que el paciente presente hemorragias graves.
- Estudio de colagenopatías: en pacientes de diez o más años.

Diagnóstico diferencial de la trombocitopenia de aparición aguda

- Coagulación intravascular diseminada.
- Septicemia.
- Síndrome urémico hemolítico.
- Leucemia aguda, linfoma no Hodgkin.
- Anemia aplásica congénita o adquirida.
- Trombocitopatías.

Criterios de internación

- Niños con manifestaciones de sangrado húmedo (epistaxis, gingivorragias, hemorragia digestiva, hematuria, etc.) independientemente del recuento de plaquetas.
- Recuento plaquetario con menos de 20 000/mm³ con o sin manifestaciones de sangrado.
- Niños menores de un año independientemente del recuento plaquetario o las manifestaciones de sangrado.
- Medio sociofamiliar deficiente valorado junto al Servicio social.

Tratamiento

PTI aguda

Recibirán tratamiento activo aquellos pacientes que presenten recuento plaquetario de 20 000/mm³ o menos. Se debe tener en cuenta que el único objetivo es inducir un aumento del recuento plaquetario que disminuya la gravedad del sangrado, ya que no existen hasta ahora medicamentos que actúen sobre el mecanismo primario de la enfermedad. La terapéutica será determinada por el médico tratante, dentro de las siguientes opciones:

- IgG IV: 1 g/kg/día por dos días consecutivos. La respuesta es rápida, generalmente entre 24 y 48 horas luego de la dosis inicial. El grado de respuestas favorables está en el orden de 90%-95%, en las que se alcanzan recuentos plaquetarios normales la mayoría de las veces. Su efecto se mantiene entre quince y veinte días luego de la infusión.
- IgG IV: 0,8 g/kg, dosis única. La respuesta es algo más tardía que la que se obtiene con el esquema anterior, pero el porcentaje de respuestas favorables es similar. Habitualmente, alcanzan recuentos plaquetarios seguros (mayores de 50 000/mm³), pero no mayores de 150 000/mm³.
- Prednisona oral: 4 mg/kg/día por cuatro días consecutivos. La respuesta se observa entre el tercero y el quinto día. Aproximadamente el 80% de los pacientes responden, pero en general vuelven a recaer pocos días después.
- Prednisona oral: en dosis de 1-2 mg/kg/día por un período de dos a tres semanas. La respuesta se observa entre el quinto y el séptimo día. Aproximadamente el 50%-60% de los pacientes responden favorablemente.
- Metilprednisolona intravenosa: en dosis de 30 mg/kg/día por un lapso de dos a tres días consecutivos. El patrón de respuesta es similar al del esquema con prednisona, de 4 mg/kg/día.
- Inmunoglobulina anti-D intravenosa en una dosis única de 50-75 µg/kg (sólo en pacientes Rh positivos). La respuesta se observa entre el

cuarto y el quinto día. El porcentaje de respuestas es del 80%. La duración del efecto es similar a la de la IgG IV. Debe tenerse en cuenta que normalmente produce un descenso de hemoglobina de 0,5 a 2 g/dL. Se debe tener especial precaución con su administración a pacientes con patología renal preexistente.

PTI prolongada y crónica

Serán pasibles de tratamiento activo los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de 30 000/mm³. La conducta terapéutica que debe seguirse será determinada por el médico tratante, dentro de las siguientes opciones:

- Esplenectomía: es el tratamiento de elección. Produce normalización del recuento plaquetario en 70%-90% de los pacientes. Antes del procedimiento, el paciente deberá recibir, por lo menos dos semanas antes, vacunación contra *Haemophilus influenzae*, neumococo y meningococo; luego de realizada la esplenectomía deberá recibir profilaxis diaria con penicilina oral, amoxicilina, eritromicina, TMS, o mensual, con penicilina benzatínica. La decisión de realizarla deberá ser consensuada entre el paciente, sus padres y el médico tratante, evaluando el peso de los siguientes factores en la determinación que se adoptará:
 - Factores de riesgo determinados por la enfermedad; deben considerarse especialmente los recuentos plaquetarios de 15 000/mm³ o menos o la presencia de manifestaciones hemorrágicas importantes (por su volumen o por su localización).
 - Riesgo de infección sistémica fulminante secundaria a la esplenectomía.
 - Edad, ya que el riesgo de infección sobregregada posterior a la esplenectomía es mayor cuanto menor sea el paciente. Por lo tanto, en los niños más pequeños es conveniente postergarla hasta cumplir los diez años; si no fuera factible, tratará de realizarse después de cumplidos los cinco años. Por debajo de esa edad sólo se esplenectomizarán aquellos pacientes que, a criterio del médico tratante, presenten factores de riesgo con potencial compromiso vital.
 - Limitación en la calidad de vida del paciente producida por su enfermedad.
 - Posibilidad de remisión espontánea completa aun después de muchos años de evolución.
- Si las características del paciente lo permiten, la esplenectomía deberá realizarse preferiblemente por vía laparoscópica, siempre

que el equipo quirúrgico tratante tenga suficiente experiencia con esta técnica.

- En pacientes con alto riesgo de sepsis pos-esplenectomía (menores de seis años) o en aquellos de cualquier edad en los que la esplenectomía haya fracasado, se podrá intentar tratamiento con rituximab: 375 mg/m²/dosis, una vez por semana, durante cuatro semanas. El porcentaje de remisiones prolongadas alcanzado con esta terapia está en el orden del 35%-40%. Los efectos adversos graves, que obligan a suspender el tratamiento, se observan en aproximadamente el 4% de los pacientes.
- Si la esplenectomía o el tratamiento con rituximab están contraindicados, fracasaron o no fueron aceptados, y el paciente presenta en forma continua recuentos plaquetarios de 15 000/mm³ o menos, o hemorragias graves, se podrá intentar con alguna de las siguientes opciones terapéuticas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados de alto riesgo:
 - Inmunoglobulina anti-D intravenosa: 50-75 µg/kg, dosis única (solo en pacientes Rh positivos).
 - IgG IV: 1 g/kg/día por dos días consecutivos o dosis única de 0,8 g/kg.
 - Pulsos periódicos de corticoesteroides: 30 mg/kg/día de metilprednisolona intravenosa por dos o tres días consecutivos; 4 mg/kg/día de prednisona oral por cuatro días consecutivos; o 20-40 mg/m²/día de dexametasona oral por cuatro días consecutivos.
- Si todas las medidas anteriores no dieron resultado y el paciente persiste con recuentos plaquetarios de 15 000/mm³ o menos, o hemorragias graves, se podrá intentar alguno de los siguientes tratamientos alternativos (teniendo en cuenta que debido a la escasa experiencia pediátrica con estas terapias, los esquemas terapéuticos indicados son tentativos):
 - Ciclosporina A: 5-15 mg/kg/día.
 - Ciclofosfamida: 1,5 g/m²/dosis, intravenoso, cada cuatro semanas, de dos a cuatro dosis.

- Azatioprina: 2-3 mg/kg/día, oral.
- Alfa interferón: 3 x 10⁶ U/m²/dosis, subcutáneo, tres veces por semana, durante cuatro a doce semanas.
- Vincristina: 0,02 mg/kg/dosis (dosis máxima: 2 mg), intravenosa, cada 5-7 días, tres dosis.
- Vinblastina: 0,1 mg/kg/dosis (dosis máxima: 10 mg), intravenosa, cada 5-7 días, tres dosis.
- Danazol: 2-3 mg/kg/día, oral.

Tratamiento de emergencia

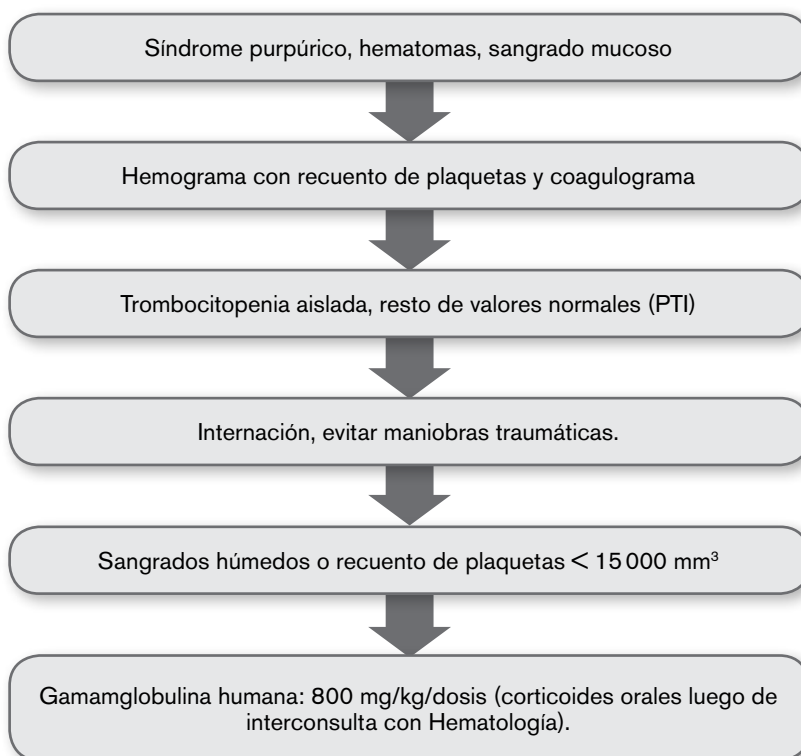
Frente a una situación de hemorragias con riesgo de vida inmediato (hemorragia intracraneal, intra-abdominal u otras), se deberán tomar las siguientes medidas en forma simultánea:

- IgG IV: 1 g/kg/día por un plazo de uno o dos días consecutivos.
- Metilprednisolona: 30 mg/kg/día, intravenosa, por un período de dos a tres días consecutivos.
- Transfusión continua de concentrado de plaquetas 1 UI/hora.
- Esplenectomía de urgencia.
- Cirugía en el sitio de sangrado, si es necesaria y factible (sistema nervioso central y abdomen).

Efectos adversos del tratamiento

Todos los medicamentos utilizados para el tratamiento de la PTI pueden producir efectos adversos graves. A continuación, se enumeran algunos de los más frecuentes o importantes causados por los medicamentos de uso habitual:

- Corticoides: osteoporosis, síndrome de Cushing, hipertensión arterial, hiperglucemia, cataratas, psicosis, etc.
- Ig IV: reacciones alérgicas, shock anafiláctico, meningitis aséptica, anemia hemolítica, transmisión de agentes infecciosos, etc.
- Ig anti-D: reacciones alérgicas, hemólisis masiva, transmisión de agentes infecciosos, etc.
- Rituximab: angioedema, enfermedad del suero, hipotensión arterial, broncoespasmo, edema laríngeo, neutropenia, etc.
- Drogas inmunosupresoras: trastornos gastrointestinales, inmunosupresión, pancitopenia, alopecia, hepatotoxicidad, etc.



Bibliografía

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: 521-7.

British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003; 120: 574-96.

Donato H, Picón A, Martínez M, et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 491-6.

Edslev PW, Rosthøj S, Treutiger I, et al. A clinical score predicting a brief and uneventful course of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Br J Haematol* 2007; 138: 513-6.

Imbach P, Kühne T, Muller D, et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective Registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 351-6.

Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, et al. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 829-34.

Mueller BU, Bennett CM, Feldman HA, et al, for the Pediatric Rituximab/ITP Study Group, the Glaser Pediatric Research Network. One year follow-up of children and adolescents with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) treated with rituximab. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 259-62.

Parodi E, Nobili B, Perrotta S, et al. Rituximab (Anti-CD20 monoclonal antibody) in children with chronic refractory symptomatic immune thrombocytopenic purpura: efficacy and safety of treatment. *Int J Haematol* 2006; 84: 48-53.

Parodi E, Rivetti E, Amendola G, et al. Long-term follow-up analysis after rituximab therapy in children with refractory symptomatic ITP: identification of factors predictive of a sustained response. *Br J Haematol* 2008; 144: 552-8.

Tarantino MD, Bolton-Maggs PHB. Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 526-34.

Extraído del Libro: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. Segunda Edición. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2012. Para mayor información escribir a: info@journal.com.ar