Artículo especial
Rev Hematol Mex. 2018 abril-junio;19(2):95-100.

Revista de Hematología

Trombocitopenia inmunitaria primaria en niños*

Primary immune thrombocytopenia in children.

Bruna Isabella Taboada-Mascarin

Resumen

La trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP) es una enfermedad autoinmunitaria adquirida de manifestación variable; causada por destrucción de plaquetas mediada por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana de la plaqueta, pero también está relacionada con la deficiencia de producción. Con base en las nuevas guías se postuló según el tiempo de evolución de la siguiente manera: diagnóstico reciente en tres meses o menos de evolución, persistente mayor de tres meses y menor de un año y crónica mayor a 12 meses del diagnóstico. Proponemos realizar aspiración de médula ósea en todo paciente pediátrico con un cuadro de síndrome hemorrágico relacionado con trombocitopenia en ausencia de proceso infeccioso activo asociado o no con otros factores, como medicamentos o vacunación. El tratamiento de primera línea se basa en la administración de corticoesteroides e inmunoglobulina intravenosa (IV). En segunda línea se incluyen: vincristina, ciclosporina A, danazol, azatioprina, rituximab, eltrombopag y romiplostim según las características clínicas. En tercera línea en pediatría se considera la esplenectomía. En conclusión, se plantean estrategias de tratamientos individualizados. Todo lo anterior hace la diferencia en plantear esplenectomía, a ofrecer otro tratamiento que incluye el trasplante de médula ósea y el tratamiento no hematológico en las manifestaciones clínicas relacionadas con síndromes.

PALABRAS CLAVE: Trombocitopenia inmunitaria primaria; aspirado de médula ósea; eltrombopag; esplenectomía.

Abstract

Primary immune thrombocytopenia (IPT) is an acquired autoimmune pathology of variable presentation; caused by destruction of platelets mediated by autoantibodies directed against antigens of the platelet membrane but also related to production deficiency. Based on the new guidelines, according to the time of evolution as follows: recent diagnosis in 3 months or less of evolution, persistent over 3 months and less than 1 year and chronic over 12 months after diagnosis. We propose to perform bone marrow aspiration in all pediatric patients with a hemorrhagic syndrome associated with thrombocytopenia in the absence of an active infectious process associated or not with other factors such as medication and/or vaccination. The first line treatment is based on the use of corticosteroids and intravenous immunoglobulin (IV). The second line includes: vincristine, cyclosporine A, danazol, azathioprine, rituximab and eltrombopag, depending on the clinical characteristics. In the third line in pediatrics, splenectomy is considered. Individualized treatment strategies are proposed. All of the above makes the difference in considering splenectomy, or offer other lines of treatment including bone marrow transplantation and non-hematological treatment in clinical manifestations associated with syndromes.

KEYWORDS: Primary immune thrombocytopenia; Bone marrow aspiration; Eltrombopag; Splenectomy.

* Presentado en el LIX Congreso Nacional de Hematología, 25-29 de abril de 2018. Nuevo Vallarta, México. Hospital Universitario Dr. Ángel Leaño, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: 13 de abril 2018

Aceptado: 14 de abril 2018

Correspondencia
Bruna Isabella Taboada Mascarin
purpura5@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Taboada-Mascarin BI. Trombocitopenia inmunitaria primaria en niños. Hematol Méx. 2018 abril-junio;19(2):95-100.

ANTECEDENTES

La trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP), antes púrpura trombocitopénica inmunitaria, es una enfermedad autoinmunitaria adquirida de manifestación variable, se observa en adultos y en pacientes pediátricos; es causada por destrucción de plaquetas mediada por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana de la plaqueta, pero también está relacionada con la deficiencia de producción.

La trombocitopenia inmunitaria primaria es un trastorno complejo de regulación inmunológica con desenlace de pérdida de tolerancia del sistema inmunológico a los autoantígenos localizados en la superficie de plaquetas y megacariocitos.

Como mecanismo fisiopatológico, se ha establecido la participación de células B con producción de anticuerpos antiplaquetarios, células T autorreactivas que producen autoestimulación descontrolada mediante IL-2 autóloga, una relación TH1 (promotora de inflamación)/TH2 (tendencia a regulación y limitación del proceso inflamatorio) aumentada; además de un nuevo tipo de célula T cooperadora productora de citocinas como IL-17 que aumentan el desequilibrio TH1/TH2 y se aumentan las concentraciones de células T oligoclona y células T citotóxicas contra las plaquetas.[1]

La destrucción está a cargo de macrófagos del sistema reticuloendotelial y los anticuerpos están dirigidos contra epítopes de glicoproteínas de la membrana plaquetaria; principalmente el complejo GPIIb/IIa y GPIb/IX; éstos se detectan entre 43 y 57% en trombocitopenia inmunitaria primaria y entre 18 y 50% de las formas crónicas. La resistencia a la administración de inmunoglobulina como tratamiento guarda relación con la existencia de GPIb/IX. Se observa disminución de la secreción de IL-10 en su participación imunopatológica que proviene de linfocitos B CD5+ y esta disminución puede ser favorecida con la administración de dexametasona.

El grupo internacional para el estudio de la trombocitopenia inmunitaria primaria (ICIS siglas en inglés), fundado en 1997, realizó una revisión en 2011 y encontró criterios de clasificación discrepantes; concluyendo la dificultad para aplicar guías clínicas.

Desde 2010 cayó en desuso el término púrpura trombocitopénica idiopática al conocerse la naturaleza inmunológica de la enfermedad, con lo que se establecieron las siglas TIP. La Sociedad Española de Hematología acepta las siglas PTI, pero más cercano a una costumbre en el lenguaje médico.[2] En consenso, el grupo internacional de trabajo reunido en 2007 en Italia ya había adoptado esta postura,[1] concluyendo, además, que el término púrpura era inadecuado porque algunos pacientes podían, incluso, no tener manifestaciones de sangrado y en este entorno se define como trombocitopenia inmunitaria primaria al descenso de plaquetas sin problemas o enfermedades justificantes, reconociéndolo como un diagnóstico de exclusión, y como trombocitopenia secundaria a la relacionada con otras afecciones, como enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico, infecciones virales y bacterianas documentadas, síndromes linfoproliferativos, inmunodeficiencias, medicamentos, incluidas vacunas, postrasplantados y postransfundidos.[1]

Con base en las nuevas guías se postuló según el tiempo de evolución de la siguiente manera: diagnóstico reciente cuando tiene tres meses o menos de evolución; persistente cuando es mayor de tres meses y menor de un año, y crónica cuando transcurrieron más de 12 meses del diagnóstico.

Sigue siendo controvertido el término de crónica por la duración mayor a seis meses o mayor a 12

meses. La Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica considera la forma crónica al recuento de plaquetas por debajo de lo normal durante más de seis meses, el grupo alemán lo considera con 12 meses, al igual que el grupo español; nosotros proponemos la posibilidad de agregar la clínica y la cuenta de plaquetas con conducta aberrante por más de seis meses, por lo menos para realizar la investigación de proceso inmunológico asociado.

Se incluyen, además, criterios de respuesta; se considera remisión completa a la cuenta de plaquetas igual o superior a 100,000 plaquetas, remisión parcial a la cuenta de plaquetas entre 30,000 y 100,000, ausencia de respuesta cuando no hay modificaciones clínicas ni biológicas, respuesta transitoria a la cuenta de plaquetas inferior a 30,000 después de seis semanas de haber finalizado tratamiento con remisión completa previamente.[2]

Además, se incluye el concepto corticodependiente, que se refiere a pacientes con más de una recaída durante su primer año de tratamiento y con requerimientos de corticoesteroides para evitar manifestaciones de sangrado, incrementar cuenta de plaquetas o ambas situaciones. El término resistente es para los sujetos con falla o pérdida de respuesta después de esplenectomía o necesidad de tratamiento para sostener plaquetas > 30,000 según el consenso de 2016.[3,4]

Se considera resistencia cuando los pacientes no responden a esplenectomía y la severidad se vincula con la manifestación clínica de sangrados.

Debido a la heterogeneidad de manifestación y que no necesariamente la cuenta de plaquetas marca la condición de síndrome hemorrágico, en forma individual, el hematólogo establece periodicidad del seguimiento. El punto de diferencia es la realización o no de aspirado de médula ósea.

Nosotros hemos considerado riesgo/beneficio y debido a la incidencia de casos donde se puede escapar a un examen acucioso la existencia de otros datos clínicos, proponemos realizar aspirado de médula ósea en todo paciente pediátrico con un cuadro de síndrome hemorrágico concomitante con trombocitopenia en ausencia de proceso infeccioso activo asociado o no con otros factores, como medicamentos o vacunación, ante la posibilidad que se inicie tratamiento con esteroides y en casos de hemopatías malignas enmascarar el cuadro de base.[2,5]

Es un esfuerzo del hematólogo ayudar al claro diagnóstico de estos pacientes y se debe considerar que otras causas de trombocitopenia deberán definirse en diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria, como es el caso de la inducida por medicación, que incluye vacunación o claros eventos infecciosos que cursan con otros datos hematológicos y de rápido alivio, como inducidos por medicamentos o de alivio relacionado con tratamiento dirigido, como el caso de procesos infecciosos.

Para el diagnóstico se requieren pruebas de tendencia hemorrágica, como biometría hemática completa con revisión de frotis de sangre periférica, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado, tiempo de trombina y fibrinógeno, además de tiempo de sangrado de Ivy.

Los tratamientos establecidos se consideran escalonados; los de primera línea de tratamiento incluyen los siguientes:

El tratamiento con corticoesteroides tiene mecanismo de acción sobre la membrana vascular y acción sobre anticuerpos antiplaquetarios y sus uniones con la superficie de la plaqueta, como es la prednisona e incluyendo metilprednisolona y dexametasona.[1]

La inmunoglobulina intravenosa (IV) básicamente bloquea los receptores Fc con bloqueo de anticuerpos contra la glicoproteína IIb/IIIa, estimulación celular y disminución de fagocitosis de plaquetas en los macrófagos. La dosis propuesta es de 800 mg/kg de peso a 1 g/kg de peso en dosis única en infusión lenta de 6 a 8 horas.

La publicación de un estudio realizado en 2015, con la colaboración de Irán y Estados Unidos, en el que se reporta un análisis retrospectivo de 187 pacientes diagnosticados en un periodo de ocho años resume las estrategias que se utilizaron en tres grupos: administración de esteroides parenteral, esteroides orales o la combinación de corticoesteroides e inmunoglobulina que básicamente es la conducta habitual en pediatría, y realizaron aspiración de médula ósea a todos los pacientes reportados;[5] en discrepancia con la publicación del mismo año por la Asociación Americana de Hematología donde, según medicina basada en evidencias, no se considera necesario realizar el procedimiento en niños y adolescentes con manifestaciones típicas de trombocitopenia inmunitaria primaria (grado IB) y tampoco en los que no mostraron respuesta a la administración de inmunoglobulinas (grado IB).[6]

IG anti D (en pacientes Rh+) dosis de 50 a 75 µg/kg/día en dosis única. En 2010 fue considerado de segunda línea por la Asociación Española de Pediatría[2] y de primera línea en publicaciones de adultos.[1] La inmunoglobulina y IG anti D condicionan efectos adversos, como anemia hemolítica y se debe considerar no repetir la dosis si la bilirrubina indirecta es mayor a 1.5 mg%.[2]

Los tratamientos de segunda línea incluyen:

Alcaloides de la vinca (vincristina) a dosis de dosis de 1.5 mg/m² SC semanal, ciclosporina a dosis de 5 mg/kg/día, danazol 10 mg/kg/día, azatioprina a dosis de 1 a 4 mg/kg/día con dosis promedio de 2 mg/kg/día, recomendando un mínimo de seis meses de tratamiento. Rituximab (375 mg/m²/semana durante cuatro semanas), eltrombopag en pacientes de 1-5 años a dosis de 25 mg/día VO y mayores de 6 años 50 mg/día con dosis máxima de 75 mg/día, romipostin (agonistas TPO) y esplenectomía.[1,3,4,7] También se incluye tratamiento con dexametasona oral a dosis de 0.6 mg/kg/día durante cuatro días cada mes durante cuatro ciclos con adecuadas respuestas o la administración de bolos de metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día durante tres días y también junto con inmunoglobulina.[2]

La Sociedad Americana de Hematología (ASH) y los consensos internacionales mencionan en tercera línea los agonistas de receptores TPO para pacientes adultos y hay controversias en la agrupación entre líneas de tratamiento. Los tratamientos mencionados también se prescriben a pacientes pediátricos con las dosis mencionadas, discrepando cuáles se consideran de primera, segunda o tercera línea.

En tercera línea de tratamiento en pediatría se considera la esplenectomía. Básicamente por los riesgos inherentes al procedimiento, por procesos infecciosos, formas crónicas por otras afecciones, como enfermedades de la colágena, el procedimiento se difiere si el paciente no tiene manifestaciones de sangrado que representen un riesgo vital a pesar de no tener respuesta a otros tratamientos, postura compartida con otros grupos.[6,8]

El micofenolato de mofetilo a dosis de 600 mg/m²/día se ha prescrito en trombocitopenia inmunitaria primaria crónica con respuestas completas superiores a 40% y en menor porcentaje de respuestas parciales.

Una vez establecido el diagnóstico se valoran las manifestaciones clínicas y el inicio de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día vía oral. La persistencia de

sangrado activo durante las siguientes 72 horas plantea la administración de inmunoglobulina. Hemos observado que la supresión rápida de esteroides parece favorecer recaídas, por lo que proponemos la administración de esteroides sin modificación de dosis en las siguientes cuatro semanas, acorde con otros grupos pediátricos, aunque algunos refieren entre 2 y 4 semanas y otros marcan la pauta a 21 días[6] y posterior a esto, de no existir respuesta, inicia la reducción progresiva para suspenderlo, en este proceso las manifestaciones clínicas marcarán la pauta para otras estrategias de tratamiento con fármacos alternativos.

Algunos estudios encontraron relación con la manifestación de trombocitopenia inmunitaria primaria y la administración de la vacuna de sarampión, paperas y rubéola; sin embargo, no se ha justificado suspender las siguientes aplicaciones[6] y se hace mención a otras vacunas, como DPT e, incluso, polio y hepatitis.[5]

La hemorragia intracraneana descrita entre las causas de morbilidad y mortalidad tienen una incidencia baja, su prevención guarda relación con mayores recursos terapéuticos, como la inmunoglobulina e incluso la utilización de transfusión de concentrado de plaquetas para incrementar rápida, aunque no sostenidamente, la cuenta de plaquetas y los reportes refieren porcentajes tan pequeños como 0.2%;[6] en nuestra casuística ningún paciente la ha padecido.

La cuenta de plaquetas por debajo de 20,000 no es el parámetro de manejo porque muchos pacientes con cuentas de 10,000[4] no tienen manifestaciones y el conocimiento del comportamiento clínico del paciente permite individualizar los tratamientos. El manejo de formas crónicas establece matices, incluidos los pacientes corticodependientes, identificando otras causas vinculadas, como la búsqueda de *Helicobacter pylori* que también es pertinente; en pediatría es menos frecuente, pero ante su existencia, el tratamiento debe establecerse y apoyarse con especialistas de gastroenterología.

La esplenectomía será un recurso indicado en pacientes de seis años o más, algunos grupos la aceptan con cinco años de edad,[3] previa vacunación contra neumococo (23 cepas) meningococo y *Haemophilus influenzae*, mínimo dos semanas previas al procedimiento y revacunación cada cinco años según la vacuna. La cobertura con tratamiento antibiótico como profilaxis postesplenectomía con eritromicina o penicilina en los primeros tres años puede ser controvertida; sin embargo, el paciente debe informar de su estado ante cualquier proceso infeccioso que padezca, incluso, en tratamientos dentales. Por resistencia a la esplenectomía se retoman algunos medicamentos antes expuestos, como prednisona en combinación con danazol y rituximab, entre otras combinaciones.

Por último, cabe hacer mención de estudios complementarios en pediatría para tratar las formas crónicas que podrían ser concomitantes con cambios morfológicos de las plaquetas para identificar, entre otros, síndromes como los de macrotrombocitopenia asociado con mutación del gen MYH9 y otros, conocidos como inherentes trastornos plaquetarios, presentados en febrero 2018 por el Dr. J Rivera España, quien describió a este grupo heterogéneo de enfermedades raras que incluye; inherente trombocitopenia caracterizada por cuenta de plaquetas disminuidas, inherente trastorno de la función plaquetaria, afecciones con problemas de diagnóstico por la escasa reproductividad y especificidad de las pruebas de función plaquetaria y en nuestro medio por la falta de acceso a la secuencia de genes.[9]

Se plantean estrategias de tratamientos individualizados; como se describe la eficacia por ejemplo del eltrombopag en enfermedades relacionadas

con el MYH9, que también se ha prescrito en pacientes con enfermedad de Wiskott-Aldrich reduciendo los riesgos de sangrado y se postula la administración de romiplostim en nuevas formas de trombocitopenia inherente causadas por mutaciones al TPO como efecto adverso a la administración durante meses de eltrombopag.[10]

Todo lo anterior hace la diferencia en plantear esplenectomía, ofrecer otras líneas de tratamiento incluido el trasplante de médula ósea y el tratamiento no hematológico en las manifestaciones clínicas relacionadas con estos síndromes.

REFERENCIAS

1. García-Reyes B, Espinoza-Valdespino L, Nava-Zavala A, Rubio-Jurado B. Trombocitopenia inmune primaria. El Residente 2015;10(3):154-165.
2. Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Tool T y col. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI- 2010). An Pediatri (Barc) 2011;74(6):414.e1_414.e8.
3. Alvarado- Ibarra M, Aguilar Andrade C, Álvarez-Vera JL, Amador-Pérez AO, et al. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. Rev Hematol Mex 2016 Oct;17(4):268-286.
4. Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette V, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010;115(2):168-186.
5. Farhangi H, Ghasemi A, Banihashem A, Badiei Z, Jarahi L, Eslami G, Langaee T. Clinical features and treatment outcomes of primary immune thrombocytopenic purpura in hospitalized children under 2-year old. Iranian J Pediatrics Hematol Oncol 2015;6(1):24-31.
6. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, L. Solberg, M. Crowther. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood, 2011; 117, 16:4190-4206.
7. Gutiérrez Espíndola G, Martínez-Murillo C, Oropeza-Martínez P, et al. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica, México; Secretaría de Salud, 2009. http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
8. Beck C, Boydell K, Stasiulis E, Blanchette V, et al. J Pediatr Hematol Oncol Oct 2014;36(7):559-565.
9. Rivera J, Lozano ML, Palma-Barqueros V, Bastida JM. Old and novel platelet disorder: Experience in the Spanish national project. Haemophilia Feb 2018;24(1):16.
10. Balduini C, Melazzini F. Treatment of inherited thrombocytopenia. Haemophilia Feb 2018;24(1):17.