

# 1° CONGRESO ARGENTINO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA



*Por un niño sano  
en un mundo mejor*

2-4 NOVIEMBRE DE 2016

BUENOS AIRES

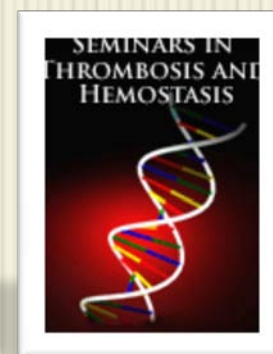
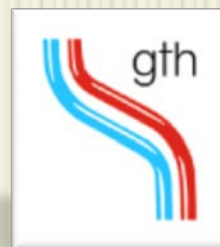
ARGENTINA

# ***PTI? ACTUALIZACIÓN EN TROMBOCITOPENIA INMUNE***



VANESA GIMENEZ  
MÉDICA PEDIATRA HEMATÓLOGA  
HIAEP SOR MARÍA LUDOVICA  
NOVIEMBRE 2016

# ***SOPORTE BIBLIOGRÁFICO***



# ***CASO CLÍNICO***

# ***TROMBOCITOPENIA INMUNE***



Niño de 3 años que ingresa a la guardia con historia de 24 hs de petequias y hematomas.

# ***TROMBOCITOPENIA INMUNE***

- ✓ Sin antecedentes familiares ni personales de hemorragias u otras patologías.
- ✓ Examen físico sólo positivo para las petequias en miembros superiores, y pequeños hematomas en brazos y piernas.
  - ✓ No tiene otro sangrado activo.
- ✓ Sin hepatoesplenomegalia. Sin linfadenopatías.
- ✓ Recuento de plaquetas:  $8 \times 10^9$  /l; resto normal.
- ✓ Frotis de SP: plaquetas grandes y pocas. Resto normal.

# ***DEFINICIÓN DE PTI***

# DEFINICIÓN

~~PURPURA~~



PRIMARIA (?)

~~TROMBOCITOPÉNICA~~



TROMBOCITOPENIA



< 100.000/ml

~~IDIOPÁTICA~~



INMUNE



# blood

2010 115: 168-188  
Prepublished online October 21, 2009;  
doi:10.1182/blood-2009-08-225565

## **International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia**

Drew Provan, Roberto Stasi, Adrian C. Newland, Victor S. Blanchette, Paula Bolton-Maggs, James B. Bussel, Beng H. Chong, Douglas B. Cines, Terry B. Gernsheimer, Bertrand Godeau, John Grainger, Ian Greer, Beverley J. Hunt, Paul A. Imbach, Gordon Lyons, Robert McMillan, Francesco Rodeghiero, Miguel A. Sanz, Michael Tarantino, Shirley Watson, Joan Young and David J. Kuter

# blood

Prepublished online February 16, 2011;  
doi:10.1182/blood-2010-08-302984

## **The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia**

Cindy Neunert, Wendy Lim, Mark Crowther, Alan Cohen, Lawrence Solberg, Jr. and Mark A. Crowther

# CONSENSO INTERNACIONAL

- Trastorno adquirido inmuno mediado, caracterizado por trombocitopenia aislada, definida como recuento en SP menor a  $100 \times 10^9/L$ .
- Ausencia de otras causas de trombocitopenia.

*Composition of the panel.* The panel included 22 members with recognized clinical and research expertise in ITP representing North America (United States, 7; Canada, 1), Europe (France, 1; Italy, 2; Spain, 1; Switzerland, 1; United Kingdom, 8), and Australia (1).

# DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

## Causas inmunes

**Colagenopatías**  
**Síndrome antifosfolípídico (SAF)**  
**Tiroiditis**  
**Drogas** (heparina, penicilina)  
**Infecciones:** VIH, mononucleosis infecciosa, VHC, H. pylori  
**Neoplasias linfoproliferativas \***  
**Trombocitopenia aloinmune**  
**Síndrome de Evans \***

## Causas no inmunes

**Síndrome mielodisplásico \***  
**Aplasia \***  
**Leucemias \***  
**Anemia megaloblástica \***  
**Terapia mielosupresora \***  
**Cirrosis hepática \***  
**Hiperesplenismo \***  
**Neoplasias linfoproliferativas \***  
**Coagulación intravascular diseminada (CID) \***  
**Infecciones virales:** CMV  
**Drogas:** valproico  
**Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) \***  
**SUH \***

## Hereditaria

**TAR**  
**TAC**  
**Sinostosis radiocubital**  
**Anemia de Fanconi \***  
**Síndrome de Wiskott-Aldrich**  
**Enf relacionadas al gen MYH9**  
**Síndrome de Bernard-Soulier**  
**Enfermedad de von Willebrand tipo 2B**  
**vW plaquetario**

# CLASIFICACIÓN

## Clasificación

- **PTI de reciente diagnóstico:** Se alcanza remisión completa (tres recuentos plaquetarios  $\geq 100 \times 10^9/L$  consecutivos) antes de los 3 meses de evolución. Se observa en aproximadamente 50% de los casos.
- **PTI persistente:** Persisten recuentos plaquetarios  $< 100 \times 10^9/L$  entre los 3 y los 12 meses de evolución. Se observa en aproximadamente 30% de los casos.
- **PTI crónica:** Persisten recuentos plaquetarios  $< 100 \times 10^9/L$  luego de los 12 meses de evolución. Se observa en aproximadamente el 20% de los casos. Un porcentaje importante de los pacientes pediátricos - 20-50% en distintas series - alcanza remisión completa espontánea luego de años de evolución.
- **PTI recidivante:** Se produce una caída del recuento plaquetario por debajo de  $100 \times 10^9/L$  luego de haberse alcanzado remisión completa y que la misma se haya sostenido durante meses o años. Se observa en 2-4% de los casos.

# CLASIFICACIÓN

- **Primaria:** la TI ocurre en forma aislada
- **Secundaria:** a otras enfermedades autoinmunes (LES), infecciones virales (varicela, HIV, rubeola) y drogas

# Recomendaciones - definiciones

## **PTI severo**

- Sangrado severo, independiente del recuento plaquetario y del tiempo de evolución.

## **Respuesta completa**

- Plaquetas  $> 100.000 \text{ x mm}^3$ .

## **Respuesta parcial**

- Plaquetas entre  $30.000$  y  $100.000 \text{ x mm}^3$  y ausencia de sangrado

## **No respondedor**

- Plaquetas  $< 30.000 \text{ mm}^3$

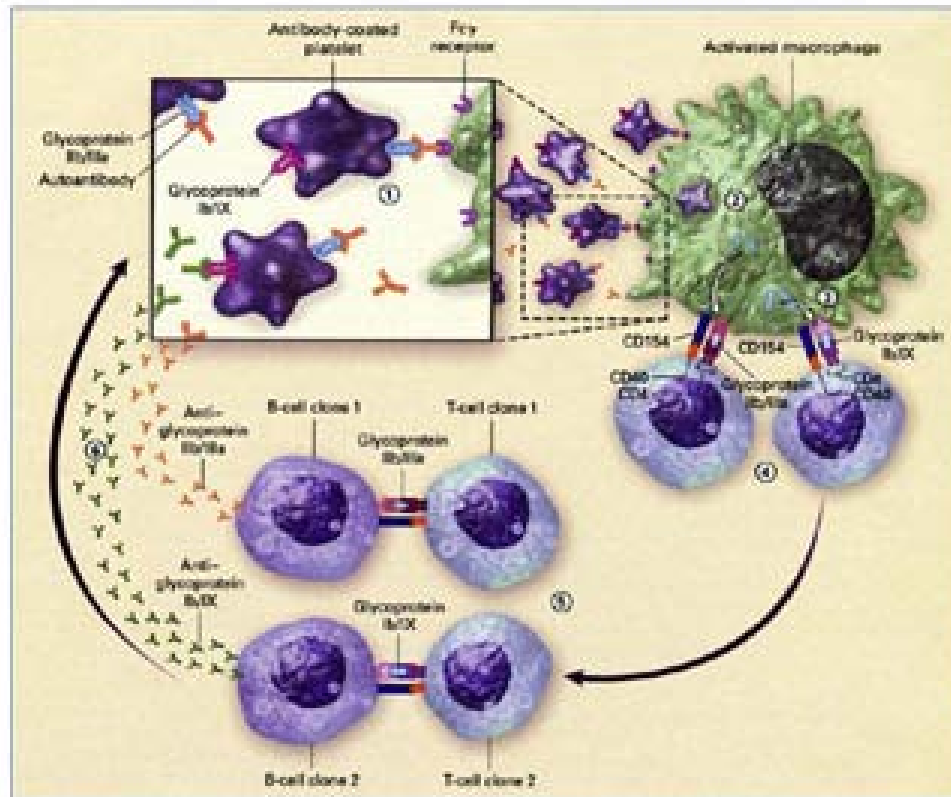
# DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

- Enfermedad benigna, generalmente de curso autolimitado.
- Dos tercios de los niños alcanzan la recuperación espontánea dentro de los 6 meses del diagnóstico.
  - Mortalidad en período agudo: 0,1%-1%.
    - 20% crónica.
    - Incidencia: 1-12,5/100.000
    - Edad: 1-7 años. Pico: 2,5 años

# ***FISIOPATOLOGÍA DE ITP***

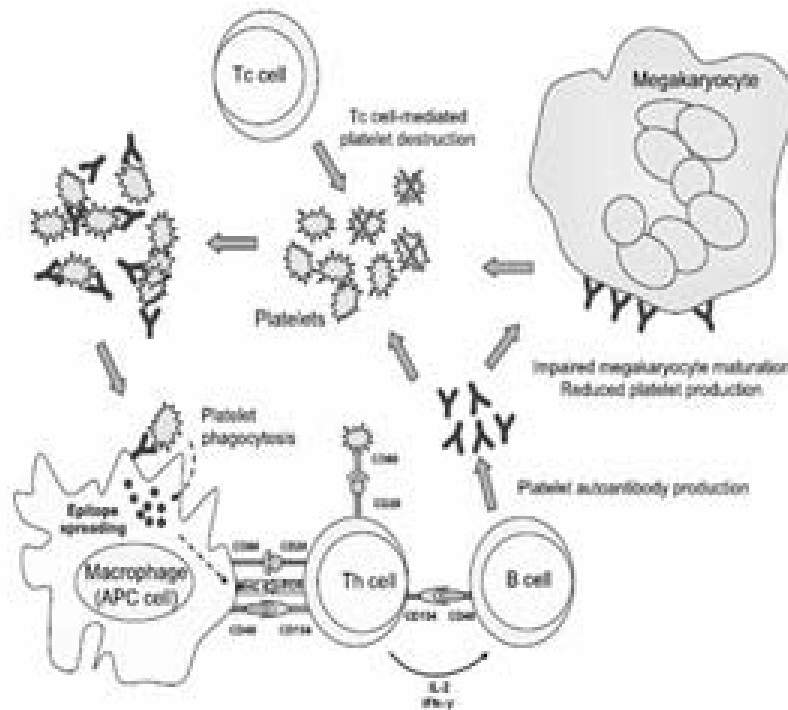


# Fisiopatología



- Los factores que inician la producción de Auto anticuerpos es desconocida.
- Plaquetas recubiertas de Ac (tipo IgG) se unen a las CPA (macrófago) a través de sus receptores Fcγ, siendo internalizadas y degradadas.
- Presentación de epítopes no solo derivados de GPIIb/IIIa (También GPIb/IX), amplificando respuesta inmune.
- Proliferación de clones cell T → (+) clones cell B
- Producción de Auto anticuerpos contra GP.

# Fisiopatología



(Current Opinion in Pediatrics 2008, 20:8-16)

- Destrucción de plaquetas → es lo central en el PTI  
→ no solo mediada por Ac
- Alteración en la producción de plaquetas:
  - Interferencia maduración por citoquinas
  - Acción directa de los Ac
  - Trombopoyesis inadecuada

Thromb Haemost 2008; 99: 4-13

# ***DIAGNÓSTICO***



# ***DIAGNÓSTICO***

- **Historia clínica. Examen físico.**
- **Hematológico. Visualización del frotis de sangre periférica.**
- **Pruebas de coagulación.**
- **Prueba de Coombs directa (PCD).**
- **Hepatograma. Proteinograma.**
- **Dosaje de inmunoglobulinas.**
- **Estudio de collagenopatías: en mayores de 10 años.**
- **Serología para VIH, VHB y VHC, Helicobacter pylori, VEB, CMV.**
- **Anticuerpos antifosfolípidos: en mayores de 10 años**
- **Anticuerpos antitiroideos**

# HISTORIA DEL PACIENTE Y FAMILIAR

- ▶ En el 60% de los casos pediátricos hay una historia de infección previa.
- ▶ Presentan mayor riesgo de TI los niños vacunados con triple viral.
- ▶ Interrogatorio dirigido a diferentes fármacos que pueden dar trombocitopenia: DFH, ácido valproico, quininas.
  - ▶ Síndrome de maltrato infantil.
- ▶ Investigar desórdenes hemorrágicos en la familia.

# EXAMEN FÍSICO

- ▶ Debe ser totalmente normal, fuera de las manifestaciones de sangrado.
- ▶ Una esplenomegalia leve puede ser encontrada en niños pequeños, nunca moderada o severa.
  - ▶ Dolor óseo, articular, anormalidades esqueléticas, linfadenopatías, visceromegalias, fiebre o pérdida de peso, no cumplen con los criterios de TI.

# RECuento DE SP

- ♦ Trombocitopenia aislada con las otras dos series normales.
- ♦ Anemia por pérdida de sangre puede estar presente, pero proporcional a la cantidad perdida. El recuento de reticulocitos ayuda, si la anemia es muy marcada.

# EXTENDIDO DE SP

- ▶ Fundamental para descartar muchas patologías que simulan TI: PTT, SHU, trombocitopatías.
- ▶ Realmente evalúa el real valor de plaquetas (pseudotrombocitopenia)



# EXAMEN DE MÉDULA ÓSEA

- Citopenia asociada (excepto anemia ferropénica)
- No respuesta a Inmunoglobulina EV
- Previo al uso de corticoides (opcional)
  - No remisión a los 3-6 meses



# EXAMEN DE MÉDULA ÓSEA

## GUÍA AMERICANA

- ▶ Si la historia personal, familiar, examen físico, recuento y extendido de SP, son típicos de TI, no se necesita ningún estudio posterior (grado 1B).
- ▶ PAMO no es necesaria en niños que van a recibir inmunoglobulina EV (grado 1B) ni previa al inicio de los corticoides o esplenectomía (grado 2C)

## GUÍA BRITÁNICA

- ▶ La recomienda previo al inicio de corticoides, o ante falta de respuesta a la gamma, o ante hallazgos clínicos atípicos.

# TEST PARA *H.PYLORI*

- ▶ Excepto en áreas de alta prevalencia, la literatura no soporta el testeo de rutina en niños con TI.

# DOSAJE DE INMUNOGLOBULINAS

♦ Es para excluir principalmente inmunodeficiencia común variable o déficit selectivo de IgA, dado que el tratamiento con agentes inmunosupresores está contraindicado, y que es importante conocer los valores previo a la infusión de gamma EV. Sin embargo, la utilidad no está clara aún, por lo que no se realiza de rutina.

# GRUPO, FACTOR Y SEROLOGÍAS PRE-TRANSFUSIONALES

- ♦ Fundamentales si voy a utilizar como tratamiento inmunoglobulina EV o anti-D.

# ***NUUESTRO PACIENTE...***



- ◆ Trombocitopenia inmune primaria de reciente diagnóstico.
- ◆ Lo tratamos?

# ***TRATAMIENTO***

# PUNTOS A CONVENIR

- A quiénes?
- Cuándo?
- Se le da importancia al valor de plaquetas o no?
  - A quién interno?
  - Elimina el riesgo de sangrado severo?
    - Con qué?



# ***TRATAMIENTO***

- ✓ Sólo el 3% de los niños con TI tienen sangrados clínicamente significativos como epistaxis severa o sangrado gastrointestinal.
- ✓ La incidencia de ICH en niños es de 0,1-0,5%, y predecir con seguridad quiénes tienen mayor riesgo, no es posible.
- ✓ Hay opiniones encontradas sobre que factores son los que influyen a la hora de tratar a una TI: síntomas de sangrado, recuento de plaquetas y estilo de vida, como perfiles de actividad física.

# ***TRATAMIENTO***

- ✓ Tres scores de sangrado confirmaron que la mayoría de los niños con TI no tienen hemorragias severas, a pesar de su bajo recuento plaquetario.
- ✓ De hecho, el sangrado cutáneo-mucoso no predice el riesgo de sangrados amenazantes para la vida, como ICH.
- ✓ Lo ideal es considerar todos los factores: manifestaciones de sangrado, recuento de plaquetas y estilo de vida.

# VARIABILIDAD EN EL TRATAMIENTO

PAÍS	PERÍODO (AÑOS)	PACIENTES	TASAS DE TTO	MORBILIDAD
USA	2 (2008-2010)	2314	72%	ICH 0,6%
UK	5	225	16% *	ICH: 1%
JAPON	5	986	64%	ICH: 0,5%
CANADA	10(1994-2003)	198	90%	ICH: 0%



## PTI DE RECIENTE DIAGNÓSTICO

- ◆ Recuento de plaquetas menor a  $20 \times 10^9 / L$  y/o hemorragia activa y/o **factores de riesgos:** traumatismo craneoencefálico, politraumatismo, uso de antiagregantes 7 a 10 días previos, coagulopatía asociada, vasculitis.

✓ La guía americana trata a los pacientes por las manifestaciones de sangrado, independientemente del número de plaquetas.

1.2.A We recommend:

- Children with no bleeding or mild bleeding (defined as skin manifestations, such as bruising and petechiae only) be managed with observation alone regardless of platelet count (Grade 1B).



**American Society of Hematology**

Helping hematologists conquer blood diseases worldwide

# ***NUESTRO PACIENTE....***



Obviamente, después de esta magnífica maniobra, empezó a sangrar. Y ahora?

Ya nadie duda de que hay que tratarlo...

# **TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA**

Tratamiento	Dosis	Tiempo de respuesta	Respuesta	Duración de la respuesta	Categoría de evidencia y consenso	Efectos adversos
Ig EV	1 g/Kg/día x 2 días	24 – 48 hs.	90-95%	15 a 20 días	Categoría 1	Anafilaxia, cefalea, náuseas, fiebre, meningitis aséptica
	0,8 g/Kg/día x 1 día	Algo más tardía				
Prednisona	4 mg/kg/día x 4 días vía oral (dosis máxima 180 mg/día)	3-5 días	80%	Generalmente recaída rápida	Categoría 1	Cushing, osteoporosis, hipertensión, hiperglucemia, cataratas, psicosis
	1-2 mg/kg/día x 14 días vía oral	5-7 días	60-80%			
Metilprednisolona	30 mg/kg/día x 2-3 días EV (dosis máxima 1 gr)	Similar a 4x4	60 a 90%			
Dexametasona	20-40 mg/m <sup>2</sup> /día vía oral (dosis máxima 40 mg)		80%			
Anti D (paciente Rh+)	50-75 mcg/kg/ día EV	4-5 días	80%	15 a 20 días Habitualmente produce descenso de Hb de 0,5 a 2 g/dL	Categoría 1	Anemia hemolítica inmune fatal con dosis de 75 mcg/Kg/día (advertencia FDA)
Conducta expectante (*)					Categoría 2 <sup>a</sup>	Reevaluación periódica



# CORTICOIDES

Inhiben los R<sub>c</sub> Fc gamma impidiendo el clearance plaquetario , reducen la destrucción RE

Disminuyen la producción de Ac

Mejoran la producción plaquetaria

Aumentan la estabilidad endotelial microvascular

# INMUNOGLOBULINA EV

- ▶ Bloquea la fagocitosis por los Rc Fc
- ▶ Reducción en la producción de Ac y aumenta el clearance de los Ac
- ▶ Reduce la sobrevivencia de los Ac en la circulación
- ▶ Neutralización de Ac antiplaquetarios

# INMUNOGLOBULINA ANTI-D

FDA lo aprobó en 1995

Se une al Ag D en los GR

Efectos mediados a través de los R<sub>c</sub> F<sub>c</sub> gamma

Oponización eritrocitaria compete con la oponización plaquetaria para el clearance por los macrófagos

Eficacia comparable con corticoides y con IGIV

Sólo en Rh<sup>+</sup> , con buena hemoglobina.

Duración de respuesta de 1-5 semanas

Bajo costo

Administración EV en pocos minutos

# ***NUESTRO PACIENTE...***



🔴 Recibió tratamiento con meprednisona, luego de lo cual se hace un control:  $40 \times 10^9/l$

Se otorga egreso hospitalario, con medicación, y con pautas de alarma..

🔴 Regresa a las 48hs con dolor abdominal intenso, luego de haberse caído de la bicicleta, golpeándose fuertemente con el manubrio.

# ***NUUESTRO PACIENTE...***



- Se realiza ecografía abdominal, constatándose hemoperitoneo, con bazo indemne. Gran hematoma en pared intestinal.
- La mamá avisa que tiene plaquetas bajas!!!!

# TRATAMIENTO DE EMERGENCIA



# TRATAMIENTO DE EMERGENCIA

- En situaciones amenazantes para la vida o para un órgano, el paciente con TI debe recibir infusión de plaquetas (2-4 U/m<sup>2</sup> cada 6 hs) junto con metilprednisolona EV e inmunoglobulina EV simultáneamente.
- El objetivo del tratamiento es elevar el recuento plaquetario a un nivel donde el riesgo de sangrado severo sea minimizado tan pronto como sea posible.
- En circunstancias especiales, la esplenectomía de urgencia debe ser considerada.

# TRATAMIENTO DE EMERGENCIA

- ◆ En caso de ser necesaria la cirugía de urgencia, realizar esplenectomía previa (en caso de neurocirugía) o simultánea (en caso de laparotomía) **(2A)**
- ◆ Utilizar rFVIIa como último recurso en casos de fallo del tratamiento anterior o imposibilidad de cirugía **(2A)**



# TRATAMIENTO DE SOPORTE

- ▶ Ningún deporte con menos de  $20 \times 10^9/l$  plaquetas.
  - ▶ No tomar medicación que altere la función plaquetaria (AINEs)
- ▶ No deportes de contacto con menos de  $50 \times 10^9/l$  plaquetas

**NUESTRO PACIENTE....**



**SE FUE DE ALTA!!!!!!!!!!!!**

# TROMBOCITOPENIA INMUNE EN EL RECIÉN NACIDO



# TROMBOCITOPENIA INMUNE EN EL RECIÉN NACIDO

- ▶ En hijos de madres con PTI activa diagnosticada antes o durante el embarazo, y en hijos de madres con PTI resuelta (espontánea o esplenectomía)
- ▶ Incidencia de trombocitopenia severa en hijos de madres con PTI: 8-11%
- ▶ El nivel más bajo de plaquetas: 3-5 días post nacimiento
- ▶ Sin correlación entre recuento plaquetario del neonato y factores maternos.

- ▶ Las hngias son leves a moderadas. La ocurrencia de hngia mayor es inferior a 1%
- ▶ La trombocitopenia puede persistir hasta los 4 meses de vida, pero el riesgo de sangrado disminuye casi totalmente después de las 2 primeras semanas de vida.
- ▶ Sin guías basadas en la evidencia para indicar tratamiento.
- ▶ Recomendación: tratar con recuento plaquetario menor a  $50 \times 10^9/l$

# CONCLUSIONES

La trombocitopenia inmune es una enfermedad de presentación heterogénea donde su óptimo manejo requiere de un cuidadoso balance terapéutico. La decisión de tratar a los pacientes dependerá de múltiples factores que evaluarán riesgo-beneficio

**MUCHAS GRACIAS!!**



**VANESA GIMENEZ  
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
HIAEP SOR MARIA LUDOVICA**