



Trombocitopenia inmune primaria por citomegalovirus

Autores: Inés Porcar Cardona, Carmen Garzón Murillo, Andrés Osuna Vera, Esperanza Sánchez Martínez, Rafael Espino Aguilar. Servicio de Pediatría. Hospital Quirónsalud Infanta Luisa. Calle San Jacinto, 87. 41010, Sevilla.

Autor para correspondencia: Dra. Inés Porcar Cardona. inesporcarcardona@gmail.com

Recibido 14-11-20016 Aceptado: 31-1-2017

Vox Paediatrica 2017; XXIV (II): páginas 76-80

Resumen: Presentamos el caso de una niña de 2 años con petequias generalizadas y cifras iniciales de plaquetas de 6000 u/l. Presentó respuesta inicial al tratamiento con corticoides, con recaída a las 72 horas de su finalización. El análisis serológico mostró infección por CMV, presentando buena respuesta al tratamiento con gammaglobulinas endovenosas, sin recaídas en la evolución.

Palabras clave: PTI, trombocitopenia inmune primaria, niños, CMV.

TITLE: CYTOMEGALOVIRUS IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Abstract: It is exposed the case of a 2-year-old girl with generalized petechias and initial platelet numbers of 6000 u / l. She presented initial response to treatment with corticosteroids, with relapse after 72 hours of treatment completion. The serological analysis showed CMV infection, presenting good response to treatment with intravenous gammaglobulins, with no relapse in the evolution.

Keywords: PTI, Immune thrombocytopenic purpura, children, CMV.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una forma de trombocitopenia adquirida desencadenada por anticuerpos antiplaquetarios que hacen que se destruyan las plaquetas a nivel periférico, dañan los megacariocitos e inhiben la producción de plaquetas en la médula ósea. Agentes como el CMV, Hepatitis C, VEB y Parvovirus B19, entre otros, se han identificado como algunos de los causantes.

La mayoría de los casos en niños, son leves y autolimitados, aunque pueden presentar complicaciones clínicas graves en relación con el riesgo de hemorragia, sobre todo cuando las cifras de plaquetas son menores a 10.000 u/l.

El principal objetivo del tratamiento es evitar el san-

grado y conseguir una adecuada calidad de vida, con la mínima toxicidad asociada a la terapia.

Caso clínico

Presentamos el caso de una niña de 2 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que consultó en urgencias por cuadro de erupción cutánea progresiva de 6 días de evolución, con fiebre los 3 primeros días.

A la exploración física presentó petequias generalizadas en cara, tórax y extremidades, sin equimosis ni sangrados mucosos. El resto del examen físico fue normal.

Se solicitó hemograma, con cifra de plaquetas de 6.000/ul, resto de series hematológicas normales (He-

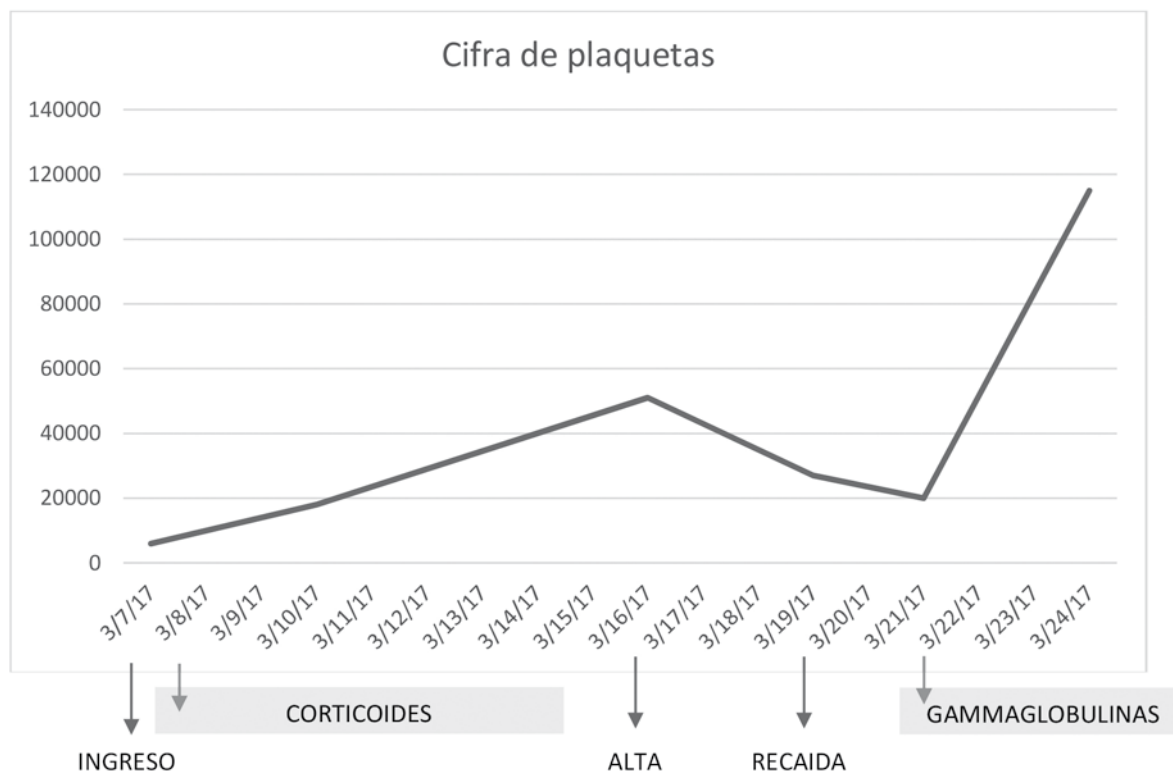


Figura 1. Evolución de las cifras de plaquetas y tratamiento administrado

moglobina 12.1 g/dl, Leucocitos 14.100 u/l, neutrófilos segmentados 16.5%, linfocitos 77%, monocitos 5%). Leve elevación de transaminasas (GOT 43 UI/l, GPT 33 UI/l), con resto de bioquímica y coagulación normales. El sedimento de orina y sangre oculta en heces fueron negativos.

Se ingresó a la paciente, iniciando tratamiento con prednisona a 4mg/kg/día durante 4 días y posteriormente a 2mg/kg/día 3 días más. Presentó mejoría lenta en la cifra de plaquetas alcanzando cifras de 51.000/u/l el décimo día.

Se revaluó nuevamente a las 72 horas del alta, objetivándose nueva aparición de petequias y descenso de plaquetas a 20.000 u/l con resto de series hematológicas dentro de la normalidad.

Dada la persistencia de la clínica, escasa respuesta a tratamiento corticoideo e interferencia en la calidad de vida familiar, se administró gammaglobulina endovenosa 1g/kg/dosis. El control a las 72 horas fue de 115.000 u/l plaquetas. Los controles posteriores mostraron cifras normales de plaquetas, sin reaparición de clínica cutánea (Figura 1).

El estudio serológico (VHB, VHC, VEB, CMV, VH6, Parvovirus B19) fue positivo para CMV (IgM 3.69 U/ml, IgG 0.2 U/ml). Se realizó un control serológico, en el que se confirmó la seroconversión frente a CMV (IgM CMV 2.26 u/ml, IgG CMV 72.79 u/ml) a las 4 semanas.

Discusión

La púrpura trombocitopénica inmune es uno de los

trastornos hematológicos más frecuentes en la población infantil y adolescencia. Se estima una incidencia anual de 1 cada 10.000 niños, con una mayor prevalencia entre los 2-6 años de edad. A pesar de considerarse un trastorno hematológico benigno, en el 30% de los niños, tiene un curso prolongado, y entre el 5-10%, desarrolla una enfermedad refractaria grave.

Los síntomas y signos clínicos son muy variables, siendo el principal problema, el riesgo aumentado de hemorragia.

No hay ningún parámetro clínico ni biológico que permita establecer el diagnóstico con certeza y, por tanto, su diagnóstico es siempre por exclusión¹.

Una anamnesis completa y una exploración física detallada permitirán descartar otras enfermedades hematológicas o situaciones que, de forma secundaria, puedan producir trombocitopenia. Los estudios recomendados se detallan en la tabla I.

Si la trombocitopenia se acompaña de anemia, leucopenia o síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso) deberán descartarse otras patologías causantes. La biopsia de médula ósea en estos casos permitirá llegar al diagnóstico correcto¹.

A diferencia del adulto, en el niño es frecuente el antecedente de un proceso infeccioso vírico, teniendo una mayor tendencia a la remisión espontánea.

Las infecciones virales pueden causar trombopenia por varios mecanismos. En una fase inicial, el virus puede invadir la médula ósea, afectando los megacarioci-

Tabla I. Exploraciones complementarias recomendadas en el diagnóstico de PTI.

Hemograma y recuento reticulocitos
Morfología en sangre periférica con revisión por una persona experta
Estudio de hemostasia
Grupo Rh y Coombs directo
Inmunoglobulinas
Estudio microbiológico: CMV, VEB, Parvovirus B19, VHS, VHH-6, VIH, VHB, VHC
Bioquímica hemática: GOT, GPT, LDH, Glucosa, Urea, Creatinina
Sedimento orina para descartar hematuria microscópica
Estudio morfológico médula ósea por PAAF en niños con clínica atípica, anomalías en el hemograma y en los que la morfología en sangre periférica no haya podido ser revisada por una persona experta.

tos e interfiriendo en la producción de plaquetas. Los antígenos virales también pueden producir agregados plaquetarios que serán destruidos por el bazo. La viremia puede inducir una vasculitis que da lugar a una trombopenia microangiopática. Finalmente, entre los 7 y 10 días de los síntomas iniciales, es posible un mecanismo inmunitario, con creación de anticuerpos contra la glicoproteína de la plaqueta^{2,3}.

Hay pocos casos descritos en la literatura de trombopenia grave asociada a virus CMV. Las infecciones por CMV suelen manifestarse en forma de síndrome mononucleósido^{4,5} y, aunque está descrita la trombocitopenia, no suele condicionar cifras de plaquetas < 10.000 como el caso presentado⁶.

El objetivo del tratamiento es prevenir las hemorragias graves y conseguir una adecuada calidad de vida con la mínima toxicidad asociada a la terapia.

Se propone una evaluación clínica de la gravedad en función de las manifestaciones hemorrágicas y de unos indicadores o factores de riesgo cuya presencia incrementa el riesgo de hemorragia grave, fundamentalmente intracraneal (Tabla II)

Muchos expertos consideran que los niños con PTI sin sangrado no requieren tratamiento, independiente del número de plaquetas, aunque precisan un control y seguimiento estrecho^{7,8}. Debe considerarse el ingreso hospitalario en los pacientes con hemorragia activa, factores de riesgo hemorrágico o un recuento plaquetario igual o inferior a 20.000 u/l.

La pauta inicial recomendada en aquellos casos con sangrado cutáneo-mucoso o <10.000 plaquetas o factores de riesgo, es con prednisona vía oral o metilprednisolona endovenosa, en 3 dosis a 4 mg/kg/día durante 4 días y 2 mg/kg durante 3 días más. Si no hay

Tabla II. Criterios para evaluación clínica de la gravedad de la PTI

Clínica cutánea: Equimosis, petequias.
Clínica cutáneo mucosa: ampollas, vesículas hemorrágicas en mucosa oral, sangrado de encías, labios, mucosa bucal o orofaringe, epistaxis, hematuria, menorragia, hemorragia digestiva.
Hemorragia activa: Epistaxis que precisa taponamiento, hematuria, hemorragia digestiva macroscópica, Menorragia, Gingivorragia importante, cualquier hemorragia con riesgo de precisar transfusión de hematíes
Factores de riesgo hemorrágico: Hematuria, TCE, politrauma previo, Tratamiento con antiagregantes hasta 7-10 días antes, diátesis hemorrágica: coagulopatía, vasculitis.

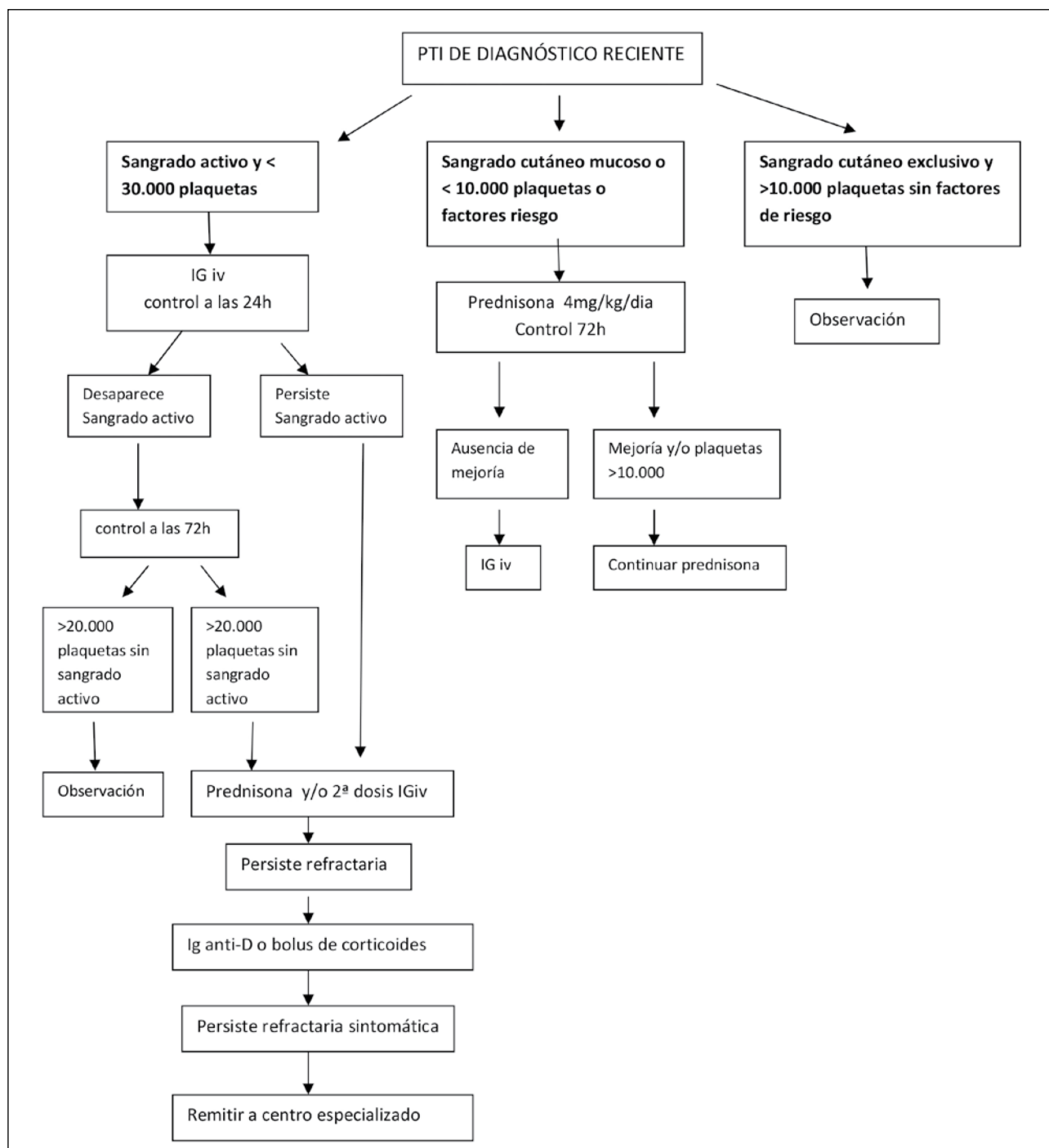


Figura 2. Algoritmo diagnóstica en los casos de PTI de diagnóstico reciente.

Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llorca A, Molina J, Astigarraga I, Dasí MA, Cervera A. Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología pediátricas. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010) *An Pediatr (Barc)* 2011; 74:414, e1-e8

mejoría en 72h de iniciado el tratamiento, se propone administrar gammaglobulina endovenosa a 0.8-1 g/kg/dosis única en perfusión continua durante 6-8 horas.

En la Figura 2 se muestra un algoritmo de tratamiento en diferentes situaciones clínicas y biológicas en caso de PTI de reciente diagnóstico⁸.

En el caso de nuestra paciente, de acuerdo con el documento de consenso PTI-2010⁸, se administró corticoterapia según la pauta recomendada. Aunque en

el segundo ingreso, no se cumplían estrictamente los criterios para tratamiento con gammaglobulina endovenosa, la persistencia en cifras <30.000 (recomendación para realización de actividades normales) a los 15 días de inicio del cuadro, junto con la escasa respuesta corticoides y sospecha de infección por CMV, condicionó su administración, con buena respuesta clínica posterior.

Aunque es controvertido, algunos autores postulan,

que aquellos pacientes con PTI inducida por CMV, no deberían tratarse con corticoides ya que podrían exacerbar la infección por CMV y consecuentemente ocasionar un mayor descenso en el número de plaquetas¹⁰.

Se describe algún caso en el que se utilizó valganciclovir en aquellos casos en los que el tratamiento fue refractario a corticoterapia y gammaglobulinas, con buenos resultados. Aunque son necesarios estudios amplios al respecto y no existe consenso en el momento actual, se postula la posibilidad de utilizarlo en aquellos casos de mala evolución clínica, con recaídas frecuentes, ya que se trata de un antiviral de fácil manejo, bien tolerado y con escasos efectos secundarios⁵.

El alta a domicilio se plantea cuando las cifras de plaquetas ascienden por encima de 30.000/ul espontáneamente o tras 72 horas de tratamiento, sin presentar signos de sangrado activo, recomendando control analítico una vez finalizado el tratamiento con corticoides o a la semana de la administración de gammaglobulinas⁹.

No existe forma de saber al diagnóstico que curso clínico tendrá el paciente con PTI. Sin embargo, en los primeros dos meses se normalizará la cifra de plaquetas en la mitad de los niños, y en los primeros tres meses casi dos tercios. Cerca del 80%, entrará en remisión en el primer año del diagnóstico.

Conclusión

El diagnóstico de PTI es un diagnóstico de exclusión. Las últimas revisiones y consensos, recomiendan una actitud más conservadora en cuanto al tratamiento, aunque cuando la evolución inicial no es satisfactoria, se deben tener en cuenta otros aspectos como la repercusión en la calidad de vida de los pacientes para decidir la terapia más óptima. El diagnóstico etiológico nos puede ser útil para plantear otros tratamientos en casos refractarios o de mala evolución.

Bibliografía

1. Sanz Alonso MA, Vicente García Vicente. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de Consenso. ISBN: 978-84-95972-63-7
2. Kooter AJ, Van der Linder PWG, De Klerk G. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura in adults following viral infection report of two cases. *The Netherl J of Med.* 2002; 60: 174-6
3. Winiarski J. Antibodies to platelet membrane glycoprotein antigens in three cases of infectious mononucleosis-induced thrombocytopenic purpura. *Eur J Hematol.* 1989; 43: 29-34
4. Lucas Sendra R, Velilla Antolín D, Mares Diago FJ, Plaza Mirantda MA, Navarro Ortega D. Mononucleosis infecciosa y trombopenia grave. *An Pediatr* 2012; 77 (3): 200-202.
5. Díaz Martín S, Cesín González SM, Sequí Canet JM. Archivos venezolanos de puericultura y pediatría 2016; 79 (1): 19-21.
6. Martín Peinador Y. Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Aproximación diagnóstica a la infección por citomegalovirus. Junio de 2014. <https://aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>
7. Fierro Urturi A. Púrpuras. Trombocitopenia inmune primaria. *Pediatr Integral* 2016; XX (5): 331-345.
8. Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, Toll T, Llorca A, Molina J, Astigarraga I, Dasí MA, Cervera A. Grupo de Trabajo de la PTI de la Sociedad Española de Hematología y Oncología pediátricas. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *An Pediatr* 2011; 74: 414, e1-e8.
9. Shrestha R, Rondelli D, Sherp MT. Cytomegalovirus: a posible cause of persistent refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Adv Intern Med* 2014; 3 (1): 42-5.
10. Liebman HA. Viral -associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 1: 212-8