Púrpura trombopénico "idiopático" en lactantes menores de 3 meses: Infección perinatal por citomegalovirus

Dres. Myriam Campbell, Pilar Arnaiz, Hernán Taboada.*

En los últimos 5 años hemos observado con creciente frecuencia púrpura trombopénico "idiopático" en lactantes de 1 a 2 meses de edad: 1 a 2 casos anuales entre 1972 y 1976 y 4 en 1977. Este cuadro no aparece descrito en revisiones anteriores de nuestra casuística sobre el mismo tema^{1, 2} y tampoco se lo destaca en la literatura extranjera de los últimos años. Así por ej.: Simons y cols.³ en una serie de 104 casos de púrpura trombopénico idiopático (PTI) consecutivos encuentran sólo 9 menores de 4 meses que no incluyen en el análisis de su material. Con estos antecedentes decidimos revisar todos los casos de PTI de nuestro servicio desde 1972 en adelante, y en forma más detallada los menores de 3 meses.

MATERIAL Y METODO

Se revisan retrospectivamente 45 casos de PTI que se presentaron desde junio de 1972 hasta junio de 1977. Todos los pacientes tenían menos de 50.000 plaquetas x mm³ megacariocitos presentes en la médula, no presentaban signos de enfermedad sistémica identificable ni otras anomalías hematológicas o antecedentes de ingestión de drogas o toxinas. No se incluye ningún caso de púrpura trombopénico neonatal.

El material fue dividido en 2 grupos: uno incluye a los lactantes menores de 3 meses que se analiza en forma especial y el otro, a todos los

niños mayores de esta edad que se utiliza como grupo de comparación.

RESULTADOS

En el gráfico N.º 1 se presenta la distribución por sexo, edad de iniciación y evolución clínica. Destaca a primera vista que de los 45 casos, 11(24%) se presentaron entre los 35 a 70 días de edad. El caso siguiente se presentó a los 7 meses de edad, siendo sólo 2 casos menores de 1 año. Hay luego 2 pacientes entre 1 y 2 años, alcanzándose la máxima frecuencia durante el 3er. año de vida con 6 casos, disminuyendo progresivamente en edades posteriores.

El cuadro clínico en los lactantes menores se caracterizó por púrpura petequial fino que se asoció frecuentemente a sangramiento digestivo (8 casos). En 4 casos se presentó hepatomegalia (3-4 cm.) y esplenomegalia (1-2 cm.).

En el grupo de niños mayores sólo 1 tenía hepatomegalia de 5 cm., esplenomegalia de 6 cm. y además adenopatías generalizadas, presentando un síndrome mononucleósico con 60% de linfocitos atípicos.

En ninguno de los 2 grupos se apreció diferencia significativa en la distribución por sexo.

La incidencia estacional del PTI (Tabla N.º 1) reveló una acumulación en verano y otoño para la mayoría de los lactantes menores de 3 meses (10 de 11). En los niños mayores en cambio los casos se acumulan en primavera y verano (24 de 34), lo que ha sido descrito reiteradamente en la literatura del tema.^{1, 34}

*Servicio de Pediatría Hospital Sótero del Río.
Departamento de Pediatría Universidad Católica de Chile.

GRAFICO Nº 1

DISTRIBUCION POR EDAD DE LOS CASOS DE PURPURA TROMBOPENICO "IDIOPATICO"

Tabla 1

INCIDENCIA ESTACIONAL DE PURPURA TROMBOPENICO IDIOPATICO

Estación	N.º de casos	
	Menores 3 meses	Mayores 3 meses
Primavera	0	13
Verano	6	11
Otoño	4	3
Invierno	1	7
TOTAL	11	34

Tabla 2

Antecedentes en púrpura trombopénico idiopático

Antecedentes de vacunas

Sabin Monovalente = 11 casos en menores de 3 meses

Mixta = 1 caso (1 año 11 meses)

Antivariólica = 1 caso (8 años)

Antecedentes sugerentes de infección viral previa

2-5 días antes = 3 casos

6-10 días antes = 6 casos

11-15 días antes = 4 casos (1 varicela)

Antecedentes sugerentes de infección viral actual

Mayores de 3 meses = 4 casos (1 S. Mononucleósico)

Menores de 3 meses = 4 casos (Hepatoesplenomegalia)

En la Tabla N.º 2 se resumen los antecedentes que pudieran tener relación etiopatológica con la iniciación del PTI. En los menores de 3 meses todos habían recibido, aparte de BCG, la vacuna antipoliomielítica monovalente (en Chile todos los recién nacidos en maternidades del Servicio Nacional de Salud la reciben desde mayo de 1971). No creemos que tenga relación alguna con el púrpura, ya que, como vimos en el cuadro anterior, la distribución no es pareja en las 4 estaciones y además en la literatura no hay ninguna asociación entre poliomiелitis y trombopenia. Por otra parte también recibieron las dosis siguientes de la vacuna polio trivalente sin sufrir ninguno recaída del púrpura. Por todo lo anterior nos parece muy poco probable como causante de la trombopenia.

De los niños mayores, 12 presentaron sínto-

mas respiratorios sugerentes de infección viral en las 6 semanas precedentes al cuadro purpúrico, y sólo uno puede relacionarse con una varicela previa. También observamos 3 casos con síntomas de infección respiratoria en el momento de aparecer el púrpura. De los lactantes menores de 3 meses sólo 1 tenía antecedentes de coriza y tos, y durante el examen ninguno presentó fiebre, compromiso del estado general ni hallazgos clínicos de infección activa, incluidos los 4 casos con hepatoesplenomegalia. En estos últimos se investigó lúes, chagas, toxoplasmosis y en 1 caso rubéola, siendo todas las reacciones negativas. Destacamos como una coincidencia interesante el que un lactante y su madre presentaron simultáneamente manifestaciones purpúricas, que regresaron en ambos rápidamente.

TABLA N.º 3

**CARACTERISTICAS DEL HEMOGRAMA EN EL PURPURA
TROMBOPENICO "IDIOPATICO" EN LACTANTES MENORES DE 3 MESES**

Caso N.º	HEMATOCRITO	LEUCOCITOS	LINFOCITOS	MONOCITOS
1	29%	17.800	7.476**	4.272
2	16%	9.800	4.508*	2.646
3	19%	13.800	8.418	966
4	22%		73%*	13%
5	20%	11.100	6.327*	1.332
6	33%	8.000	4.800	1.120
7	21%	7.100	4.970**	355
8	30%	18.800	11.844	2.068
9	31%	8.300	5.063*	830
10	25%	10.400	4.992	1.664
11	21%	14.500	7.540*	1.305

*Hasta 10% de linfocitos hiperbasófilos.

**Más de 10% de linfocitos hiperbasófilos.

En la Tabla N.º 3 se resumen los hallazgos del hemograma de los lactantes menores. Las cifras leucocitarias oscilan entre 7.000 y 18.800, siendo en 6 superior a $10.000 \times \text{mm}^3$. En cerca de la mitad de ellos se acompaña de una linfocitosis y presencia de linfocitos hiperbasófilos que en 2 casos sobrepasan el 10% del recuento. En 7 pacientes se observa una definida monocitosis ($> \text{de } 1.000 \times \text{mm}^3$). Podemos destacar que en ninguno hubo neutrofilia, desviación izquierda o alteraciones tóxico-degenerativas que sugieren

una infección bacteriana. En 7 pacientes se constata además una anemia de consideración (16 a 25% de hematocrito) en relación a hemorragia gastrointestinal importante. No se aprecian hematíes con signos de hemolisis al frotis. Todos tenían menos de 2.000 plaquetas en el hemograma de ingreso.

En 7 casos se practicó mielograma, encontrándose megacariocitos en cantidad que estimamos normal, o más bien disminuida. Destaca una alta proporción de núcleos desnudos (34 a

72%), ausencia de megacariocitos con plaquetas, 26 a 54% de formas granulosas y una escasa proporción relativa de megacariocitos inmaduros (2-16%). Encontramos con cierta frecuencia en estos últimos, vacuolas citoplasmáticas y en una oportunidad, vacuolas nucleares. Estos hallazgos son algo diferentes de los PTI del niño mayor, en que los megacariocitos se encuentran en cifras normales o francamente aumentadas, en general

con una mayor proporción de formas inmaduras con citoplasma basófilo o hialino.

Otro hallazgo diferente al del PTI del niño mayor fue la presencia de histiocitos con macrofagia de restos nucleares, eritroblastos o linfocitos (?) y ocasionales plaquetas. También llamó la atención la formación de rosetas linfocitarias en torno a histiocitos.

GRAFICO Nº 2

TIEMPO DE NORMALIZACION DEL RECUENTO PLAQUETARIO EN PURPURA TROMBOPENICO "IDIOPATICO"

En el gráfico N.º 2 se resume la evolución de los 45 casos de PTI. Para evaluar la mejoría se consideró como normal un recuento superior a 100.000 plaquetas. En el grupo de lactantes menores de 3 meses destaca que 10 de 11 mejoran en un plazo inferior a los 15 días. El otro normalizó su cifra plaquetaria antes de los 30

días. En cambio en los niños mayores se observa que si bien también hay mejoría en plazos menores de 15 días, se manifiesta una clara tendencia a evoluciones más largas a medida que aumenta la edad del paciente. No tuvimos ninguna mejoría posterior a los 120 días, llegando 7 casos a sobrepasar el año de evolución, por lo

que fueron considerados crónicos y sometidos a esplenectomía.

Del grupo menor de 3 meses sólo 1 recibió corticoides. No se observó diferencia alguna con los restantes, en los que la evolución, como ya se dijo, fue muy benigna y breve. De los niños mayores, 15 de 34 recibieron corticoides, apreciándose una mejoría rápida de la sintomatología hemorrágica sin relación estricta con el aumento de la cifra de plaquetas. Sólo en 1 caso hubo rápida recuperación del recuento plaquetario con el tratamiento corticoidal, con nueva caída en cuanto se suspendía el medicamento, lo que se repitió 2 veces sucesivas.

DISCUSION

Llama poderosamente la atención que en el material de los últimos 5 años hay una alta frecuencia relativa de púrpura trombopénico "idiopático" (11 de 45 casos) que se presenta regularmente entre el mes y los 2 meses de vida. Este hecho representa una verdadera "epidemia", ya que en un mes se acumulan casi el doble de casos que en el tercer año de vida, que es el que le sigue con una incidencia de 6 casos. La regularidad en la aparición de la sintomatología entre los 35 y 75 días de vida apunta a una etiología adquirida probablemente en las 4 a 6 semanas precedentes, es decir en el período perinatal. Este hecho unido a los hallazgos del hemograma (linfomocitosis con linfocitos hiperbasófilos) y a la presencia de hepatoesplenomegalia en algunos casos y de histiocitos macrófagos y/o con rosetas linfocitaria en el mielograma, nos hace plantear como agente etiológico a un virus de bajo poder patógeno adquirido en los últimos días del embarazo, durante el parto o en las primeras semanas de vida. Nos fundamentamos para ello en que el PTI en general se atribuye en un alto porcentaje de casos a una infección viral precedente.^{3, 4}

Con estos antecedentes revisamos en la literatura los agentes virales implicados en la producción de trombopenia, que presentamos en la Tabla N.º 4.

En el recién nacido y en el lactante menor los cuadros clínicos virales que más frecuentemente se asocian a trombopenia son la enfermedad de inclusión citomegálica seguida por rubéola congénita.^{5, 6} En edades posteriores en raras oportunidades se menciona el sarampión,⁷ rubéola,⁸

varicela⁹ y mononucleosis infecciosa,¹⁰ destacando en cambio la alta frecuencia de síntomas respiratorios o enterales atribuidos a agentes virales poco identificados, como antecedentes del PTI.

Tabla 4

Infecciones virales y trombopenia

1) Citomegalovirus (CMV)	_____
2) Rubéola	_____
3) Sarampión	_____
4) Varicela	_____
5) Virus Epstein-Barr (EBV)	_____
6) Otros (?): Respiratorios	←_____
Enterales	←_____

Entre ellos podemos mencionar al grupo de los mixo- y paramixovirus que incluyen influenza, parainfluenza, parotiditis, respiratorio sincial...^{4, 11} Vale la pena destacar que el citomegalovirus (CMV) puede dar origen a cuadros con sintomatología respiratoria y enteral como veremos más adelante.

Con relación a la patogenia a través de la cual una infección viral puede producir trombopenia (Tabla N.º 5), se puede acotar que en caso de infección viral grave se produce consumo de plaquetas secundario a una coagulación intravascular. Este mecanismo está demostrado en varicela hemorrágica⁹ y se ha planteado en la enfermedad por inclusión citomegálica¹² y en la rubéola congénita.¹³

Tabla 5

Patogenia de la trombopenia viral

1) INFECCIOSA GRAVE	: Coagulación intravascular
2) INFECCIOSA SIMPLE	: Virus-Plaqueta → SRE Infección viral del megacariocito(?)
3) POST-INFECCIOSA	: Inmunológica (?)

Un segundo mecanismo lo podemos denominar infeccioso simple. En él se produciría una fijación del virus a la plaqueta, lo que determina una activación de la membrana de ésta que lleva a la agregación plaquetaria y secundariamente a la

fagocitosis del complejo virus-plaqueta por los macrófagos del sistema reticuloendotelial principalmente en el bazo e hígado. Este mecanismo ha sido descrito para el grupo de mixo- y paramixovirus que tienen con frecuencia la propiedad de hemaglutinación o hemólisis, probablemente por efecto enzimático.^{11, 14}

También se puede producir la infección viral del megacariocito, lo que perturbaría la producción de plaquetas. Esta modalidad ha sido demostrada en varicela,⁹ rubéola congénita,¹³ en vacunación por sarampión⁷ y en infección experimental por CMV murino.¹⁵

Finalmente y en estrecha relación con los mecanismos anteriores, se puede producir una trombopenia post-infecciosa. En una alta proporción de casos se ha podido demostrar que se debe a un mecanismo inmunológico, con presencia de anticuerpos capaces de aglutinar las plaquetas,

que posteriormente son retiradas por el sistema reticuloendotelial.^{16, 17} Un caso muy ilustrativo en este sentido se presenta en la rubéola adquirida, en que se ha demostrado que es indispensable la presencia del antígeno viral y del anticuerpo para producir trombopenia. Ninguno de los dos por separado afecta a las plaquetas.¹⁸

Volviendo al púrpura trombopénico del lactante menor que nos preocupa, creemos, después del análisis precedente, que el agente que con mayor probabilidad está implicado en la etiopatogenia es el CMV. Apoyamos esta hipótesis en la alta incidencia de infección materna evidenciada por el título de anticuerpos y por la presencia del virus en el cervix uterino,^{19, 20} la frecuente reactivación de la infección en el último trimestre del embarazo²¹ y la comprobada excreción del virus a través de leche materna²² (Tabla N.º 6).

Tabla 6

Infección Humana por Virus Citomegálico

I	Infección Materna: ♀ fértil = 20 a 90% seropositivas	(19, 25)
	9% excretan virus por el cervix uterino	(25)
	Embarazo = 5% seroconversión (primoinfección)	(6)
	1er. trimestre = 1.6% excreción por cervix uterino	(25)
	3er. trimestre = 11 a 28% excreción por cervix uterino	(25, 26)
	Post-parto = 25% excretan virus en la leche	(21)
II	Infección Congénita:	
	Enfermedad por inclusión citomegálica = 0.03% de nacidos vivos	(27)
	con casos atípicos y oligosintomáticos*	(28)
	Recién nacidos = 0.5-2% excretan virus en orina	(29, 30)
	95% asintomáticos o subclínicos*	(30)
III	Infección Adquirida:	
	Perinatal = 3 a 5 y hasta 40%	(21, 29)
	Viruria entre 1er. y 3er. mes de vida	(31)
	La mayoría asintomáticos o subclínicos*	
	Post-natal = 20 a 60% (hasta 100%) en el primer año (de los hijos de madres que excretan virus)	(26, 29)
	Después = 1 a 6 años máxima frecuencia y luego adolescentes	(32)
	Epidemias en primavera	(24)

*Oligosintomáticos o subclínicos. Ver "Sintomatología" (Tabla N.º 7).

Otros posibles virus de bajo poder patógeno capaces de producir trombopenia y transmitirse de madre a hijo podrían ser el virus de rubéola y el de Epstein-Barr. En cuanto al de rubéola, la frecuencia es menos de la mitad que la del CMV⁶ y en general se asocia a un cuadro clínico manifiesto de la madre. Además creemos que

debería haber llamado la atención la relación entre epidemia de rubéola y púrpura del lactante menor.

En lo que respecta al virus EB, se ha encontrado una incidencia muy baja en el período neonatal y no se ha demostrado claramente el contagio trasplacentario de este virus.²³ Por otra

parte tampoco coincide la incidencia estacional, que es mayor en otoño.²⁴ No creemos necesario analizar otros virus de mayor poder patógeno que producen cuadros clínicos más serios en los lactantes menores, en los que la trombopenia sería una manifestación secundaria.

En la Tabla N.º 6 se resumen algunas características de la infección humana por CMV. Este virus tiene bajo poder patógeno y es un agente ubicuo que produce manifestaciones clínicas proteiformes. El riesgo de infección existe desde la concepción y se estima que pocos humanos se escapan de ella durante la vida. El espectro de cuadros que produce sigue expandiéndose desde que fue descubierto en 1956.³³ La importancia que ha adquirido la infección inaparente por el virus citomegálico es tal, que en una publicación muy reciente los autores estiman que es problema mayor de salud pública.³⁴

En forma congénita afecta a 3 de cada 10.000 nacidos vivos (0.03%), produciendo el cuadro típico que se conoce como enfermedad de inclusión citomegálica,^{5, 35} pero también muchos casos atípicos.²⁸ En los últimos años diferentes investigadores han podido establecer que 0.5 a 2% de los recién nacidos excretan virus en la orina, siendo el 95% de ellos asintomáticos o subclínicos. Si la infección se contrae en 1er. o 2.º semestre del embarazo, el producto de la gestación nace infectado y con síntomas de la enfermedad. En cambio si la infección del feto se produce en el tercer trimestre, el recién nacido será sólo portador asintomático del CMV.³⁶

La infección por este virus puede ser adquirida en el período perinatal (canal genital, leche materna, etc.) y se ha comprobado viruria con una frecuencia que va de 3 a 40% en los hijos de madres que excretan virus en 3er. trimestre del embarazo. En este caso la viruria aparece entre el 1er. y 3er. mes de vida, con promedio en el 2do. mes,³¹ precisamente en la edad que nuestros lactantes presentaron su cuadro purpúrico. La mayoría de los infectados son asintomáticos o subclínicos. El largo período de incubación y la ausencia de sintomatología se puede atribuir a la existencia de anticuerpos maternos trasplacentarios, lo que podría explicar también el cuadro clínico más benigno o asintomático.³³

Otra forma de infección, que se denomina post-natal, se presenta entre el 20, 60 y hasta 100% en el 1er. año de vida en los hijos de madres que excretan virus. Los que no se

infectan tan precozmente lo hacen en períodos posteriores de la vida, dependiendo de la región geográfica y el medio socioeconómico en que viven.³³ En todo caso la incidencia en general es más alta entre el año y los 6 años, con epidemias en primavera y manifestaciones clínicas inespecíficas. En algunos países desarrollados destaca un nuevo aumento en el período adolescente, produciéndose así muchos cuadros de tipo mononucleósico. En este último aspecto hay gran semejanza epidemiológica y clínica entre el CMV y el virus EB.^{33, 37} En relación al embarazo se ha podido establecer un 5% de infección primaria a través de seroconversión.

De todo lo anterior se puede concluir que los casos congénitos y perinatales pueden derivar tanto de infección primaria (más frecuente en madres jóvenes),³⁸ como de reactivación de infección latente.³⁹ Esta última afirmación encuentra apoyo en que se ha comprobado un claro aumento de la excreción del CMV por el cervix uterino, que del 1.6% en 1er. trimestre aumenta a 11 e incluso hasta 28% en el 3er. trimestre del embarazo.²⁵ El hecho aparentemente paradójal de persistencia y reactivación de virus frente a altos títulos de anticuerpos puede atribuirse al bloqueo de la reactividad inmunológica que se produce durante el embarazo. Por otra parte se ha demostrado que el CMV no sólo no induce, sino que incluso inhibe la producción de interferon,²⁷ y también se ha comprobado una falta de reactividad específica de los linfocitos de embarazadas y de recién nacidos infectados con CMV.^{40, 41} Se explica así la larga persistencia en forma latente de la infección por CMV. Igual que en otras infecciones virales su ubicación intracelular impide que los anticuerpos los alcancen, y sólo pueden ser erradicados a través de la inmunidad celular (linfocito T - macrófago).⁴² Esto permite entonces la persistencia de viruria durante meses, incluso años.^{33, 40}

En la Tabla 7 anotamos la sintomatología que con mayor frecuencia se asocia a la infección por CMV. Ya se dijo que la mayor parte de los casos son asintomáticos o subclínicos. A ello hay que agregar que muchos de los casos clínicos son oligosintomáticos y muy inespecíficos, ya que pueden presentar sólo fiebre con transaminasas elevadas, o sólo retardo de crecimiento o hepatoesplenomegalia, en ocasiones hepatitis icterica, etc...

En lo que se relaciona a esta presentación

queremos destacar algunos de estas múltiples formas de presentación, como son síntomas gastrointestinales inespecíficos, síntomas respiratorios que van desde una simple bronquitis pasando por un cuadro de tos paroxística todavía con radiología negativa hasta un franco de neumonitis intersticial. Entre la sintomatología propia-

mente hematológica mencionaremos el síndrome mononucleósico espontáneo o post-transfusional, adenopatías, cuadros de anemia hemolítica de tipo autoinmune y finalmente algunos casos de púrpura trombopénico en que se ha demostrado la presencia de infección por CMV.

Tabla 7

Sintomatología (Aislada o en Combinaciones).

a) Síntomas generales:	Fiebre	(33)
	Microcefalia	(43)
	Retardo en el crecimiento	(44, 45)
	<i>Hepatoesplenomegalia</i>	(33, 45)
b) Síntomas neurológicos:	Daño neurológico	(33)
	Retardo intelectual	(46, 47)
	Laberintitis-sordera	(34)
	Corio-renalitis =ceguera	(34)
c) Síntomas digestivos:	<i>Hepatitis</i>	(48, 49)
	<i>Gastroenteritis</i>	(28, 50)
	Ulceraciones gastrointestinales	(51)
d) Síntomas respiratorios:	<i>Bronquitis</i>	
	Tos paroxística	
	Neumonitis intersticial	(29, 45)
	Neumonía	
e) Síntomas hematológicos:	S. mononucleónico Espontáneo	(53, 54)
	Post-transfusional	(55, 56)
	Adenopatías	(32, 57)
	Anemia hemolítica	(57, 58)
	Púrpura trombopénico	(59, 60)

¿En qué nos basamos para atribuir CMV un rol etiopatogénico en el púrpura del lactante menor?

1. Alta frecuencia de infección materna en medio socioeconómico bajo.
2. Edad de presentación que coincide con el periodo de inicio de la viruria en la infección perinatal.
3. Presencia de hepatoesplenomegalia asintomática en 4 casos.
4. Síndrome mononucleósico discreto o moderado en 8 de nuestros pacientes.
5. Acumulación estacional de los casos que podrían tener relación con infección o reactivación de infección de la madre en 3er. trimestre del embarazo, la que se expresaría con hasta 3 meses de atraso en el niño, dando la mayor incidencia en verano.
6. Presencia de macrófagos con hemofagia y rosetas inmunológicas en el mielograma, lo que sugiere infección actual. (Este mismo

hallazgo ha sido documentado en la trombopenia de la rubéola congénita).¹³

7. Evaluación benigna con rápida regresión de la sintomatología hemorrágica y normalización del recuento plaquetario. Este hecho ha sido descrito incluso en la enfermedad de inclusión citomegálica, pese a que se mantienen mucho de los otros síntomas.¹⁴ También en la infección experimental por citomegalovirus murino se ha comprobado que la presencia del virus en la médula (en megacariocitos e histiocitos) no persiste más de 15 días, y al cabo de este lapso se ha normalizado la trombopenia.¹⁵
8. En uno de nuestros casos se presentó simultáneamente púrpura en la madre y en el lactante. Este hecho se puede relacionar con casos de púrpura trombopénico benigno descritos por Harrington 4 a 6 semanas después del parto en 8 madres que presentaron 17 episodios de trombopenia en embarazos su-

cesivos.⁶¹ Además nuestro paciente presentó, durante el período de recién nacido, una ictericia precoz de causa no precisada. Dos años después la madre tuvo un segundo hijo que presentó una enfermedad hemolítica con hiperbilirrubinemia (tratada con 2 exangui-neotransfusiones) y cuya causa no fue aclarada. Dos años más tarde tiene un nuevo embarazo, que termina en aborto espontáneo al 3er. mes. Esta historia es semejante a las descritas en la literatura, en que madres infectadas con CMV pueden infectar a sus hijos en forma sucesiva,³⁹ presentando estos diferentes cuadros clínicos y aumentando la frecuencia de los abortos espontáneos.^{33, 62}

El único antecedente que hemos encontrado en la literatura de una verdadera "epidemia" de trombopenia con hemorragia digestiva se observó en una sala de prematuros del Hospital de Baltimore. Los autores sugieren la posibilidad de una infección por un virus de baja patogenicidad, aunque no pudieron demostrarlo.⁶³

Todos éstos son hechos circunstanciales que hacen altamente probable que el CMV sea el agente causal de este tipo de púrpura. La patogenia sería entonces infecciosa y/o post-infecciosa. Por su parecido a lo comprobado en rubéola podría suponerse una infección viral activa del megacariocito con disminución de la producción de plaquetas (rubéola congénita) y/o la presencia simultánea del virus y anticuerpo que produciría por este mecanismo la trombopenia (rubéola adquirida). A esto se refieren los signos de interrogación de la Tabla 5.

En apoyo de esta última hipótesis estaría el hecho que se ha demostrado que los anticuerpos inducidos por el CMV aparecen en la cuarta semana, como también la viruria de la infección perinatal que se detecta después de este mismo lapso.³³ Es posible entonces que la trombopenia se deba a la coexistencia de ambos factores (virus y anticuerpos). Para confirmar las hipótesis planteadas en esta comunicación, que entendemos como preliminar, es evidente que debe demostrarse la presencia del virus en sangre, orina, médula y megacariocitos, y la existencia de anticuerpos con títulos significativos y su posible acción sobre las plaquetas en presencia o ausencia del virus.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se presentaron 45 casos de PTI en niños menores de 13 años estudiados en los últimos 5 años. De ellos 11 (24%) se

manifiestan en lactantes de 1 a 2 meses de edad. De los 34 restantes sólo 2 son menores de 1 año (7 y 10 meses), 2 se presentan en el segundo año, alcanzándose la máxima incidencia (6 casos) en el tercer año.

De los 11 menores de 3 meses, 7 presentaron un síndrome purpúrico hemorrágico puro, 4 tenían además hepatoesplenomegalia. El púrpura se caracterizó por ser finamente petequial; 7 presentaron hemorragia, gastrointestinal y 1 epistaxis, que se tradujo en una anemia importante. Todos tenían menos de 2.000 plaquetas $\times$ mm³.

El mielograma reveló megacariocitos normales o disminuidos en número, ausencia de entrega de plaquetas y algunos elementos inmaduros vacuolados. Se presentaron además histiocitos macrófagos y otros rodeados de linfocitos (rosetas inmunológicas (?)).

La evolución fue benigna en todos. El recuento plaquetario se normalizó en 10 casos antes de los 15 días y en el restante antes de los 30 días. Contrasta esto con los PTI de edades posteriores en que al aumentar la edad se presentan progresivamente casos más severos y se prolonga la evolución de 30 a 120 días, apareciendo 7 casos de tipo crónico.

El diagnóstico diferencial se plantea con la trombopenia neonatal inmunológica o de la rubéola congénita. En ambos casos el púrpura se presenta en la primera semana de vida y regresa en el plazo de 1 a 2 meses. Por la edad de presentación se debe descartar la trombopenia que se acompaña con frecuencia a las septicemias (bacterianas, virales o parasitarias), con o sin coagulación intravascular. La falta de compromiso del estado general y la ausencia de neutrofilia con alteraciones tóxico-degenerativas y de anemia hemolítica permiten separar fácilmente los casos de púrpura "idiopáticos".

La regularidad de aparición de la sintomatología entre los 35 y 70 días de vida apuntan a una etiología probablemente viral contraída en las 4 a 6 semanas precedentes: es decir en el período perinatal.

Se analiza el posible rol etiopatogénico de algunos virus de baja patogenicidad capaces de producir trombopenia. Se concluye que el más seguro candidato es el citomegalovirus, presente en alto porcentaje en el tracto genital de las parturientas y que además se excreta por la leche materna. Se ha demostrado que produce infecciones congénitas o perinatales asintomáticas, con excreción urinaria del virus con máxima frecuencia precisamente en el 2.º mes de vida.

Se recomienda abstenerse del uso de corticosteroides, dado que el curso de la trombopenia es benigno y muy corto. Se evita así el grave riesgo de infección que significa el empleo de un medicamento que perturba la función fagocítica y la inmunidad celular en un período de la vida caracterizado por la hipogamaglobulinemia fisiológica y un bajo poder opsonico. Además se ha demostrado experimentalmente que los corticoides pueden producir diseminación grave de la infección citomegálica y tendencia a la cronicidad.^{64, 65}

Addendum:

En la segunda mitad del año 1977 se presentaron 2 nuevos casos de púrpura trombopénica en lactantes de 37 y 42 días respectivamente. En ambos se encontraron células con inclusiones nucleares rodeadas de un "halo claro" en el sedimento urinario. En uno además se cultivó el CMV en orina y sangre, y el título de fijación del complemento fue de 1/32 (Ex. N.º 77624. Depto. de virología. Instituto Bacteriológico de Chile). Durante el mismo año (marzo 1977) se presentó en Anatomía Patológica un caso de enfermedad de inclusión citomegálica de evolución atípica que planteó serias dificultades diagnósticas en vida.

Analizado retrospectivamente nos permite sin embargo configurar todos los hallazgos de la enfermedad, que aparecieron en forma progresiva: Bajo peso de nacimiento (madre

primípara joven); hiperbilirrubinemia de tipo indirecto sin incompatibilidad Rh o de grupo clásico, que regresa rápidamente con fototerapia; microcefalia y retardo neurológico persistente; retardo del crecimiento; aparición a los 15 días de sintomatología bronquial catarral que progresa lentamente a la insuficiencia respiratoria; aparición de hepato-esplenomegalia y síndrome linfo-mononucleósico con anemia y trombocitopenia. Fallece a los 3 meses 18 días de edad. Diagnóstico anátomo-patológico:

1. Enfermedad de inclusión citomegálica con:
 - a) Nefritis intersticial con inclusiones intranucleares en "ojo de lechuza" en las células del epitelio tubular.
 - b) Neumonitis intersticial difusa aguda.
 - c) Hepatitis aguda.
 - d) Esplenitis aguda inespecífica.
 - e) Signos hemorrágicos.
2. Desnutrición grave.
3. Atrofia y edema cerebral.
4. Bronconeumonía aguda lobulillar fibrino-leucocitaria (terminal).

SUMMARY

45 children less than 13 years old were studied in a 5 year period 11 (24%) were infants between 1 and 2 month of age and their clinical presentation was characterized by:

1. The acute onset of symptoms around 35 to 75 days of life.
2. A mild hemorrhagic disease.
3. A gastrointestinal bleeding in 8 and hepato-splenomegaly in 4 of the infants.
4. A mild mononucleosis syndrome in 7 infants.
5. A severe thrombocytopenia ($< 2.000 \times \text{mm}^3$).
6. A bone marrow with a slightly decreased or a normal number of megakaryocytes, without platelet production and with macrophagic histiocytes and lymphocytes forming rosettes.
7. A short clinical course, with complete recovery of the platelet count before 15 days in 10 of the cases.

This type of ITP suggests a subclinical perinatal infection.

The CMV was considered as a probable agent for this entity because it is frequent in the uterine cervix, it is excreted in the human milk and it has a low pathogenicity.

In 2 additional cases, cells with nuclear inclusion bodies were found in the urine. In one of them, CMV was cultured both in blood and urine.

REFERENCIAS

- 1 Winter A., Taboada H. y cols.: Rev. Chil. Ped. 23: 226, 1962.
- 2 Winter A., Taboada H. y cols.: Sangre 10: 289, 1965.
- 3 Simons S.M. y cols.: J. Pediat. 87: 16, 1975.
- 4 Nathan D.G., Oski F.A.: "Hematology of Infancy and Childhood", p. 639. Saunders Co., 1974.
- 5 Stevenson R.E.: "The Fetus and the Newly Born Infant", p. 155. Mosby Co. St. Louis, 1973.
- 6 Overall J.C., Glasgow L.A.: J. Pediat. 77: 315, 1970.
- 7 Oski F.A., Naiman J.L.: New Eng. J. Med. 275: 352, 1966.
- 8 Volpato S. y cols.: Lancet 2: 1249, 1969.
- 9 Espinoza C., Kuhn Ch.: Am. J. Clin. Path. 61: 203, 1974.
- 10 Audiman W.A.: J. Pediat. 89: 435, 1976.
- 11 Jerushalmi Z. y cols.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106: 462, 1961.

- 12 Oski F., Naiman L.: "Hematologic Problems in the New-born", p. 294. Saunders Co., 1972.
- 13 Zinkham W.H., Medearis D.N.: J. Pediat. 71: 512, 1967.
- 14 Krugman S. y cols.: "Infectious Diseases of Children", pp. 5 y 225, C.V. Mosby Co., Louis, 1977.
- 15 Osborn J.E. y cols.: J. Lab. Clin. Med. 81: 53, 1973.
- 16 Hogde U.M. y cols.: Brs. J. Haemat. 35: 113, 1977.
- 17 Dixon R., Wendell R. y cols.: New Eng. J. Med. 292: 230, 1975.
- 18 Myllyla G. y cols.: Clin. Exp. Immunol. 4: 323, 1969.
- 19 Rudolph A.M.: "Pediatrics", 16th Ed. p. 520, Appeton Centry Croft, 1977.
- 20 Montgomery y cols.: Pediatrics 49: 524, 1972.
- 21 Reynolds D. y cols.: New Eng. J. Med. 289: 1, 1973.
- 22 Hayes K. y cols.: New Eng. J. Med. 287: 177, 1972.
- 23 Joncas J. y cols.: Canad Med. Ass. J. 110: 33, 1974.
- 24 Holy J. y cols.: Arch. Ges. Virus Forsch 43: 152, 1973.
- 25 Stagno S. y cols.: J. Infect. Dis. 131: 522, 1975.
- 26 Neumazaki I. y cols.: Am. Epidem. 91: 410, 1970.
- 27 Emödi G., Just M.: Acta Ped. Scan. 63: 183, 1974.
- 28 Cooke R.E.: "The Biologic Basis of Pediatric Practice", p. 691, Mc Graw Hill, 1968.
- 29 Granström M.L. y cols.: Arch. Dis. Child. 52: 354, 1977.
- 30 Alford Ch. A.: Pediatrics 59: 669, 1977.
- 31 Levinsohn E.M.: Proc. Soc. Exp. Biol. 132: 957, 1969.
- 32 Kohler C. y cols.: Arch. Franc. Pediat. 30: 751, 1973.
- 33 Weller Th.: New Engl. J. Med. 285: 203 y 267, 1971.
- 34 Stagno S. y cols.: Pediatrics 59: 669, 1977.
- 35 Medearis D.N.: Pediatrics 19: 467, 1957.
- 36 Monif G.R. y cols.: J. Pediat. 80: 17, 1972.
- 37 Sumaya C.V.: Pediatrics 59: 16, 1977.
- 38 Starr J.G.: New Eng. J. Med. 282: 1075, 1970.
- 39 Stagno S. y cols.: Pediatrics 52: 788, 1973.
- 40 Rola Plerczyusky M. y cols.: J. Infect. Dis. 135: 386, 1977.
- 41 Gehrz R.C. y cols.: Lancet 1: 811, 1977.
- 42 Silverstein S.: Seminars Hemat. 7: 185, 1970.
- 43 Debré R. y cols.: "Clinical Virology", p. 805, Saunders Co. 1970.
- 44 Starr J., Gold E.: J. Pediat. 74: 815, 1969.
- 45 Smith S.D. y col.: Arch. Dis. Child. 52: 441, 1977.
- 46 Hanshow J.B. y col.: New Eng. J. Med. 295: 468, 1976.
- 47 Resynolds D.W. y col.: New Eng. J. Med. 290: 291, 1974.
- 48 Toghil P.J. y col.: Lancet 1: 1351, 1967.
- 49 Hanshow J.B. y col.: New Engl. J. Med. 272: 602, 1965.
- 50 Henson D.: Arch. Pathol. 93: 477, 1972.
- 51 Campbell D.A. y col.: Gastroenterol 72: 533, 1977.
- 52 Stern H.: Brit. Med. J. 1: 665, 1968.
- 53 Klemola E., Kääriäinen I.: Br. Med. J. 2: 1099, 1965.
- 54 Doll F.A.: Am. J. Med. 62: 413, 1977.
- 55 Kääriäinen I.: Br. Med. J. 1: 1260, 1966.
- 56 Umetsu M., Chiba Y. y col.: Arch. Dis. Child. 50: 396, 1975.
- 57 Zuelzer W. y col.: Am. J. Med. 49: 80, 1970.
- 58 Coombs R. y col.: Br. Med. J. 2: 743, 1968.
- 59 Fiala M. y col.: Ann Int. Med. 79: 450, 1973.
- 60 Harris A. y cols.: Ann Int. Med. 83: 670, 1975.
- 61 Ahn Y. S., Harrington W.J.: Annuals Review of Medicine 28: 305, 1977.
- 62 Berenberg W., Mankert G.: Pediatrics 46: 403, 1970.
- 63 Kaplan E., Klein S.W.: J. Pediat. 61: 17, 1962.
- 64 Henson D. y col.: Am. J. Path. 49: 871, 1966.
- 65 Henson D., Neapolitan C.: Am. J. Path. 58: 253, 1970.