Rev. Chil. Pediatr. 64 (2); 99-104, 1993

Púrpura trombopénico idiopático crónico de la infancia: Evolución y tratamiento, 25 años de experiencia

Ernesto Ríos L.¹; Mirta Cavieres A.¹; Patricia Dal Borgo A.¹;
Rosario Silva C.¹; Waltraud Schuh O.¹

Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura

Thirty nine pediatric patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura have been followed by the same medical team of a university associated children's hospital from Santiago, Chile, for a total of 25 years. Patients were treated with a step by step protocol that included observation, prednisone, splenectomy and immunosuppressors. Twenty three patients (59%) eventually recovered, 48% did it spontaneously, 17% after prednisone treatment, 31% after splenectomy and 4% after all precedent methods and immunosuppressor drugs treatment. The therapeutical decisions were always taken depending on the clinical evolution and not after prestablished time schedules.

(**Key words:** purpura, thrombocytopenic, idiopathic, chronic, prednisone, splenectomy, immunosuppressor therapy).

El púrpura trombopénico idiopático (PTI), es relativamente frecuente en la infancia. En los pacientes existen anticuerpos antiplaquetarios de tipo autoinmune, que llevan a destrucción de las plaquetas, trombopenia y hemorragia manifiesta¹. El diagnóstico se fundamenta, en ausencia de otra afección, por trombopenia en la sangre periférica y mielograma normal en sus líneas celulares, excepto que puede haber hiperplasia megacariocítica. En el examen físico sólo se encuentran signos hemorrágicos sin visceromegalia². En el PTI existe aumento de la producción de plaquetas, cuya sobrevivencia es muy corta en sangre periférica, lo que se expresa en rápido recambio de ellas al medirlo con Cr 51. Los macrófagos del sistema reticuloendotelial, preferentemente del hígado y del bazo, reconocen como anormales las plaquetas cubiertas de anticuerpos y las destruyen selectivamente^{3,4}.

En el tratamiento de la afección se consideran varias etapas. En la mayoría de los pacientes la evolución es autolimitada y el trastorno cede al terminar el fenómeno autoinmune, por lo tanto,

en ellos la conducta es observar la evolución⁵. Otros pacientes pueden requerir tratamiento con prednisona, con el múltiple objetivo de usar sus propiedades inmunosupresoras, posiblemente disminuir las inmunoglobulinas en la membrana plaquetaria e interferir con la remoción por el sistema reticuloendotelial⁶. En el caso de emergencia por hemorragia o de PTI crónico se pueden usar, además, formas más drásticas de tratamiento como esplenectomía y drogas inmunosupresoras de mayor potencia^{7,8}. En el caso de la esplenectomía el objetivo es eliminar el órgano principal de destrucción plaquetaria⁴, a la vez que productor de anticuerpos. También, desde hace algún tiempo, se usa gamaglobulina endovenosa en altas dosis, que produciría su efecto por bloqueo de los macrófagos, impidiendo así la destrucción de las plaquetas rodeadas de anticuerpos, el que, sin embargo, es generalmente transitorio⁹.

Alrededor de 70% u 80% de los PTI evolucionan hacia la mejoría, en plazos de uno, tres y hasta seis meses. En una proporción menor de pacientes se prolonga la enfermedad más de seis meses, casos que se consideran de PTI crónico².

El propósito de esta comunicación es describir la evolución y la respuesta al tratamiento de cuarenta pacientes con PTI crónico observados a lo largo de un período de 25 años.

1. Unidad de Hematología, Hospital Luis Calvo Mackenna y Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Material y Métodos

Se revisaron los antecedentes clínicos de 40 pacientes con PTI crónico registrados entre 1967 y 1992, todos los cuales fueron controlados por los mismos médicos, siguiendo un protocolo uniforme al que ingresaron por PTI agudo, pero la trombocitopenia se prolongó por más de seis meses, a) cabo de los cuales se efectuó una reevaluación que incluyó: hemograma, recuento de plaquetas indirecto en el frontis, VHS, mielograma, células de lupus (3 muestras), factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, prueba de Coombs directa y examen de orina completo.

El seguimiento de los pacientes se efectuó mensualmente entre los 6 y 12 meses de evolución, cada 2 meses entre los 12 y 24 meses de evolución y cada 3 meses más allá de los 24 meses de evolución. En cada control se realizó hemograma y recuento de plaquetas. Los pacientes que se recuperaron fueron controlados por 24 meses después de mejorar, considerándose como tales los que mostraron recuentos plaquetarios $> 150\,000/\mu\text{l}$ en forma continua. Algunos pacientes tuvieron períodos en que alternaban recuentos de plaquetas normales con otros de $< 20\,000/\mu\text{l}$ por 3 meses o más y fueron considerados no recuperados, clasificándoseles como PTI crónico recurrente.

Para determinar la conducta terapéutica se consideró básicamente la evolución clínica de los pacientes, siguiendo un curso progresivo que incluyó los siguientes pasos: observación de la evolución si no existían hemorragias o éstas eran leves; uso de prednisona (PDN) en los pacientes con signos hemorrágicos, en curas de $2\text{ mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{día}$ durante 30 días. La esplenectomía sólo se planteó después de un año de evolución contada desde el diagnóstico, evitándola antes de la edad de 4 años, siempre que los síntomas hemorrágicos justificaran la intervención. Todos los pacientes esplenectomizados recibieron vacuna antineumocócica y se mantienen en profilaxis con penicilina¹⁰. El tratamiento inmunosupresor se efectuó como última opción en los pacientes en que no se obtuvo respuesta a la esplenectomía y cronológicamente después de la intervención. Para este último se emplearon distintas drogas, incluyendo ciclofosfamida (CFM) $3\text{ mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{día}^{11}$; vincristina (VC) $1,5\text{ mg}\cdot\text{m}^2\cdot\text{semana}^{12}$; vinblastina (VBL) $6\text{ mg}\cdot\text{m}^2$ adosada a plaquetas por cada transfusión⁸ y ciclosporina $10\text{ mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{día}^{13}$.

Debe señalarse que durante el estudio se afinó y comprendió mejor la enfermedad de Von Willebrand, en su variedad II B, que puede evolucionar con trombopenia crónica¹⁴. Por este motivo, a partir de 1986, siempre que se propuso este diagnóstico diferencial se hicieron estudios complementarios con pruebas de laboratorio orientadas a esta enfermedad, incluyendo tiempo de sangría de Ivy^{14, 15}, mediciones del factor VIII coagulante¹⁶, factor Von Willebrand¹⁷, cofactor ristocetina¹⁸ y estudio de multímeros del factor VIII¹⁹.

Resultados

Uno de los 40 pacientes no concurrió a sus controles y fue excluido por no ser evaluable. Diecinueve pacientes eran de sexo masculino. La edad al diagnóstico fluctuó entre 7 meses y 15

años, siendo en 69% de los casos entre 2 y 7 años (figura 1). Todos los exámenes de laboratorio, diagnóstico de PTI crónico fueron normales, exceptuando el recuento de plaquetas.

Veintitrés pacientes (59%) se recuperaron, de acuerdo con el criterio terapéutico expresado. Once de ellos espontáneamente, cuatro después de usar la prednisona, siete después de esplenectomía y uno al agregar inmunosupresor. Los períodos de recuperación desde el diagnóstico, según los diversos tratamientos efectuados se describen en la tabla 1. De los once pacientes que se recuperaron de manera espontánea, cinco eran asintomáticos y solamente fueron observados, mientras los otros seis recibieron prednisona, pero sin respuesta positiva. Debe destacarse que la recuperación espontánea corresponde a 28% del total de la muestra y puede ocurrir hasta 60 meses después del diagnóstico. La prednisona tuvo un efecto directo en la recuperación de cuatro pacientes, aunque todos ellos habían recibido corticoides en el período agudo del PTI sin resultados. La esplenectomía tuvo un efecto curativo en siete pacientes, todos recibieron prednisona previamente, entre una y cinco curas, siendo postergado el procedimiento aún hasta 4 ó 5 años después del diagnóstico en los pacientes cuya evolución permitió hacerlo. Un sólo paciente de este grupo se recuperó al agregar finalmente ciclofosfamida.

En dieciséis pacientes (41%) no se registró recuperación. Cuatro de ellos no han recibido tratamiento, seis han sido tratados con prednisona, cinco fueron esplenectomizados sin resultados y en cuatro se usó, posteriormente, inmunosupre-

Figura: edad de diagnóstico en 39 pacientes con PTI crónico.

Tabla 1

Período de recuperación según tratamiento efectuado en 23 pacientes con púrpura trombopénico idiopático crónico

Tiempo de recuperación desde diagnóstico (meses)	Recuperación espontánea	PDN	PDN + esplenectomía	PDN + esplenectomía + inmunosupresor	Total
< 12	1	—	1*	1*	3
13 - 24	4	2	1	—	7
25 - 36	3	1	3	—	7
37 - 48	2	—	—	—	2
49 - 60	1	1	2	—	4
Total	11	4	7	1	23

* Paciente grave que obligó a modificar el esquema terapéutico.

Tabla 2

Tiempo de evolución y tratamiento recibido en 16 pacientes con púrpura trombopénico idiopático crónico no recuperados

Tiempo de evolución desde diagnóstico (años)	Sin tratamiento	Pred	Pred + esplenectomía	Pred + esplenectomía + inmunosupres	Pred + inmunosupres	Total
< 1	—	1*	—	—	—	1
1 - 2	—	—	—	—	—	0
2 - 3	1	2*	—	1	—	4
3 - 4	1+	1&	—	—	—	2
4 - 5	2*+	—	—	—	—	2
5 - 6	—	—	—	1	—	1
6 - 7	—	—	1	—	1*	2
> 7	—	2+&	—	2*+	—	4
Total	4	6	1	4	1	16

*: Paciente discontinuó el control. Pred: prednisona.

+: PTI crónico recurrente. &: familia rechazó esplenectomía.

sores. Finalmente un paciente recibió prednisona y luego inmunosupresor, saliéndose del protocolo inicial, porque los padres no aceptaron la esplenectomía. El tiempo de evolución desde el diagnóstico y el tratamiento recibido en los 16 pacientes no recuperados, se muestra en la tabla 2. El hecho de observar solamente la evolución en cuatro de los pacientes no recuperados, obedece a que no han presentado hemorragia y sus

recuentos de plaquetas oscilan entre 60 000 y 110 000/ μ l; todos comenzaron como PTI agudo, en tres se realizó el estudio de von Willebrand, que resultó negativo y en el cuarto no se pudo efectuar por asistencia irregular a controles. Los seis pacientes no recuperados y tratados exclusivamente con prednisona no continuaron en el protocolo por diferentes motivos. Tres suspendieron sus controles entre 9 meses y 3 años de

evolución, dos rechazaron la esplenectomía y uno tiene una evolución crónica recurrente.

La esplenectomía, como procedimiento terapéutico, se realizó en 14 pacientes (36%), todos ellos recibieron previamente una a cinco curas de prednisona sin resultados, con respuesta temporal a este tratamiento en tres, uno de los cuales recibió, además, inmunoglobulina endovenosa (400 mg·kg·día-5 días) antes de la intervención, todo sin resultados. Siete pacientes se recuperaron con la operación (50%), seis no respondieron y uno no volvió a sus controles, por lo que no fue evaluable. Uno de los pacientes que no respondió lo hizo al agregar ciclofosfamida al tratamiento, como ya se relató. El momento de la esplenectomía en la evolución y sus resultados se describen en la tabla 3 y la edad de los pacientes al practicarla en la tabla 4. Como complicación de la esplenectomía, un paciente recuperado sufrió meningitis neumocócica tres años más tarde, de la que se recuperó con secuelas, pero cinco años después de la esplenectomía presentó una sepsis neumocócica y falleció. En ese tiempo no existía vacuna atineumococo, ni se usaba la profilaxis con penicilina.

El tratamiento inmunosupresor se empleó en seis enfermos (15%), cinco habían sido esplenectomizados sin respuesta. Solamente hubo recuperación en un niño en quien se usó ciclofosfamida 3 mg·kg·día a partir del segundo mes después de la esplenectomía, durante 4 1/2 meses y fue dado de alta 4 años después de su recuperación. Los pacientes que no respondieron recibieron diferentes esquemas terapéuticos, uno ciclofosfamida por 3 meses; otro por 2 meses y luego cuatro transfusiones de plaquetas con vinblastina; el otro vincristina por dos semanas y luego ocho transfusiones de plaquetas con vinblastina. Este último paciente inició una evolución crónica recurrente después de este tratamiento. El cuarto paciente recibió ciclosporina por un año y finalmente, el último de ellos, el que se salió de protocolo inicial, no fue esplenectomizado, recibiendo vincristina durante cinco semanas. Si no se observaba recuperación del recuento de plaquetas, con cualquiera de los tratamientos efectuados y siempre que persistieran las hemorragias, se usó prednisona en baja dosis, 5 mg en días alternos, independiente del paso, para actuar sobre la pared capilar.

Siete pacientes cursaron con PTI crónico recurrente, tres se recuperaron en forma espontánea,

Tabla 3

Momento de la esplenectomía y sus resultados en 14 pacientes con púrpura trombopénico idiopático crónico

Tiempo de evolución desde diagnóstico (años)	Recuperados	No recuperados	No evaluable	Total
< 1	1*	1*	—	2
1 - 2	1	3	1	5
2 - 3	3	1	—	4
> 3	2	1	—	3
Total	7	6	1	14

* Paciente grave que obligó a modificar esquema terapéutico.

Tabla 4

Edad de pacientes al ser esplenectomizados

Edad (años)	Nº pacientes
< 4	1*
4 - 6	5
6 - 8	1
8 - 10	3
10 - 12	1
12 - 14	2*
> 14	1
Total	14

* Paciente esplenectomizado antes de un año de evolución (ver texto).

ne, el cuarto inició esa modalidad evolutiva después de esplenectomía y tratamiento inmunosupresor y los tres restantes han persistido en ella por plazos de 3 años a más de 7 años de control, recibiendo prednisona en diferentes períodos de trombopenia sin resultados.

Finalmente en forma anecdótica debe relatarse que hubo dos pacientes de sexo femenino, esplenectomizadas y no recuperadas, que hacia el final de la adolescencia (18 y 19 años) quedaron embarazadas. En sus controles no tuvieron problemas obstétricos, recibieron corticoides en el último mes de embarazo, tuvieron partos por vía vaginal normales y ambos recién nacidos,

afortunadamente, no presentaron trombocitopenia. En las dos pacientes, en el año siguiente al parto, mejoraron los niveles de plaquetas a alrededor de 100 000/ μ l pero sin recuperarse totalmente.

Comentario

No existen hoy elementos clínicos o de laboratorio que permitan predecir la evolución del PTI, salvo esperar que el tiempo de la clasificación de agudo o crónico probablemente es el mismo fenómeno inmunológico, que por causa desconocida prolonga su proceso. En todos los pacientes de este estudio la enfermedad empezó como PTI agudo y se prolongó por más de seis meses, sin que se detectaran trombopenias secundarias a otras enfermedades hematológicas, inmunológicas o drogas. Clásicamente en el PTI crónico de los adultos se ha descrito que la enfermedad predomina en mujeres y que la mayor frecuencia es a partir de la pubertad², pero en esta serie no se encontraron diferencias de sexo y la mayor incidencia al diagnóstico fue entre 2 y 7 años, lo que expresa otras diferencias entre el PTI infantil y el de adultos. Es interesante destacar que la recuperación espontánea puede ocurrir hasta cinco años después del diagnóstico, terminando el fenómeno autoinmune sin causa aparente, revirtiéndose un proceso que también se inició sin una explicación etiopatogénica. De los pacientes en esta situación algunos recibieron prednisona en varias curas, sin respuesta favorable concomitante. Por otra parte, los pacientes recuperados en inmediata relación con el uso de prednisona lo hicieron hasta 5 años después del diagnóstico y habían recibido curas anteriores sin respuesta. La pregunta es por qué la prednisona a veces es capaz de controlar el proceso autoinmune y otras no. Es posible que la intensidad de éste hubiese disminuido espontáneamente facilitando el efecto del corticoide, pero también cabe que, definitivamente, la enfermedad fuese en camino de terminar sola.

La intensidad del proceso autoinmune, en todos los pacientes en que debió usarse esplenectomía, fue de tal magnitud que llevó, por un lado, a una evolución clínica más tormentosa y, por otro, a ausencia de efecto de la prednisona, lo que obligó a realizar un procedimiento terapéutico más drástico. La esplenectomía sólo tuvo resul-

tados positivos en 50% de los pacientes sometidos a ella, esto indica que el fenómeno autoinmune es de mayor magnitud aún y que la destrucción de plaquetas es asumida por macrófagos del sistema reticuloendotelial ubicados en otros órganos, de preferencia el hígado²⁰. No existe ningún estudio clínico o de laboratorio que permita anticipar el resultado de la esplenectomía²¹. En varios pacientes el procedimiento no fue aceptado por los padres.

Finalmente se debe destacar el pobre resultado de los inmunosupresores, ya que sólo un paciente (17%) respondió a su uso después de la esplenectomía. Los enfermos que no responden a ningún tipo de tratamiento, de los cuales la mayoría tiene 5 o más años de control en esta serie, plantean una dificultad evidente en el seguimiento. Hoy existe la posibilidad de usar gammaglobulina endovenosa en altas dosis, que en esta serie no fue usada por el coste, pues un tratamiento completo vale 100 dólares por kg de peso del paciente, con resultados también inciertos⁹.

El PTI crónico recurrente plantea aún más incógnitas en la etiopatogenia, porque probablemente existe una oscilación en la intensidad del proceso autoinmune, con períodos de baja actividad y normalización del recuento plaquetario.

El hecho que, entre seis pacientes con recuentos plaquetarios intermedios, el estudio complementario de coagulación permitió identificar a uno con enfermedad de Von Willebrand, aconseja que, en todo paciente trombopénico en quien la iniciación de la enfermedad no sea la de un PTI agudo clásico o la trombopenia persista más de 6 meses, sea efectuado el estudio de los factores de coagulación para definir el diagnóstico.

Resumen

Se presentan 39 pacientes con PTI crónico, controlados por largo tiempo por el mismo equipo médico. Se analizan los resultados obtenidos con diferentes tratamientos, de acuerdo al seguimiento de un protocolo que incluye observación, uso de prednisona, esplenectomía y uso de inmunosupresores. Se registró recuperación en 23 pacientes (59%), de ellos 48% lo hizo en forma espontánea, 17% en coincidencia con uso de prednisona, 31% con la esplenectomía y 4% con inmunosupresores. Se hace énfasis en que la de-

cisión terapéutica se tomó dependiendo de la evolución clínica y no por cumplimiento de plazos predeterminados.

(Palabras clave: púrpura, trombocitopénico, idiopático, crónico, prednisona, esplenectomía, inmunosupresores).

Referencias

1. Karparkin M and Karparkin S: Immune thrombocytopenia in children. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981; 3: 213-219.
2. Waters AH: Autoimmune thrombocytopenia: clinical aspects. *Seminars Hematol* 1992; 29: 18-25.
3. Aster RH: Platelet sequestration studies in man. *Br J Haematol* 1972; 22: 259-263.
4. Branelög I: Platelet kinetic in idiopathic thrombocytopenic purpura before and at different times after splenectomy. *Br J Haematol* 1975; 29: 413-426.
5. Lusher JM, Emami A, Ravindranath Y, et al.: Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. The case for management without corticosteroid. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6: 149-157.
6. Buchanan GR: Childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura: how many test and how much treatment required? *J Pediatr* 1985; 106: 928-929.
7. Ahn YS, Harrington WJ, Seelman RC, et al.: Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias. *N Engl J Med* 1974; 291: 376-380.
8. Ahn YS, Byrnes JJ, Harrington WJ, et al.: The treatment of idiopathic thrombocytopenia with vinblastine-loaded platelets. *N Engl J Med* 1978; 1101-1107.
9. Imbach P, Berchtold W, Hirt A: Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Lancet* 1985; 2: 464-468.
10. Hosea SW, Brown EJ, Hamburger MI, et al.: Opsonic requirements for intravascular clearance after splenectomy. *N Engl J Med* 1981; 304: 245-250.
11. Hengst JC, Kempf R: Immune modulation by cyclophosphamide. *Clin Immunol Allergy* 1984; 2: 199-216.
12. Thomson AW, Neild GH: Cyclosporin: use outside transplantation. *Br Med J* 1991; 302: 4-5.
13. Mezzano D, Pereira J, Quiroga T: Enfermedad de Von Willebrand. *Rev Med Chile* 1990; 118: 320-329.
14. Mielke CH, Kaneshiro IA, Maher JM, et al.: Normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin. *Blood* 1969; 34: 204-209.
15. Ríos E, Pinochet M, Mandujano M: Tiempo de sangría de Ivy modificado: valores normales en edad pediátrica. *Rev Chil Pediatr* 1982; 53: 552-554.
16. Langdell RD, Wagner RH, Brinkhous KM: Effect of antihemophilic factor on one stage clotting test. *J Lab Clin Med* 1953; 41: 637-642.
17. Zimmerman TS, Hoyer LW, Dickson L, et al.: Determination of the Von Willebrand's disease antigen in plasma by quantitative immunoelectrophoresis. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 318-328.
18. Allain JP, Cooper HA, Wagner RH, et al.: Platelet fixed with paraformaldehyde: a new reagent for assay of Von Willebrand factor and platelet aggregating factor. *J Lab Clin Med* 1975; 85: 318-328.
19. Ruggeri ZM, Zimmerman TS: Variant Von Willebrand disease: characterization of two subtypes, by analysis of multimeric composition of FVIII/vW factor in plasma and platelets. *J Clin Invest* 1980; 65: 1318-1325.
20. Aster RH, Keene WR: Sites of platelet destruction in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1969; 16: 61-71.
21. Julia A, Araguas C, Rossello J, et al.: Lack of useful clinical predictors of response to splenectomy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1990; 76: 250-255.