

ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE TROMBOPENIA INMUNE EN LA INFANCIA

Unidad de Oncohematología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico de Valladolid..



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO FINAL DE
GRADO

CURSO 2018-2019

AUTORA: SARA GARRIDO SÁNCHEZ
TUTOR: HERMENEGILDO GONZÁLEZ GARCÍA.

TRABAJO DE FIN DE GRADO: ESTUDIO DE SERIE DE CASOS DE TROMBOPENIA INMUNE (PTI) EN LA INFANCIA.

Autora: **Sara Garrido Sánchez**. Alumna de sexto curso de Medicina de la UVA.

Tutor: Hermenegildo González García. Unidad de Oncohematología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico de Valladolid. Profesor Asociado de Pediatría de la Universidad de Valladolid.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	2
OBJETIVOS	3
MATERIAL Y MÉTODOS	5
Criterios de inclusión:.....	5
Clasificación diagnóstica de la PTI según el tiempo de evolución:	5
Criterios de respuesta al tratamiento:	5
RESULTADOS:	7
DISCUSIÓN:	13
CONCLUSIONES:.....	16
BIBLIOGRAFÍA:	16
ANEXOS:	20

RESUMEN:

Objetivo: Conocer el impacto de la PTI en la infancia a través de un estudio descriptivo, estudiando su prevalencia, las características clínicas de presentación, la evolución, los abordajes terapéuticos y las asociaciones con enfermedades secundarias, en la Unidad de Oncología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid.

Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de los pacientes que fueron diagnosticados de PTI en el periodo 1992-2018. Siguiendo criterios internacionales se clasificaron a los pacientes en PTI de reciente diagnóstico, persistente y crónica y se definieron los criterios de respuesta al tratamiento, recaídas y las características de sangrado activo. Se valoraron entre grupos las variables clínicas más importantes.

Resultados: Se diagnosticaron 101 pacientes de PTI, 4 casos por año con una prevalencia de 6 casos por 100.000 niños. Fueron elegibles para el estudio 61 casos, con predominio de sexo femenino (1,5/1) y mediana de edad al diagnóstico de 4,41 años. La clínica cutánea aislada fue la más frecuente, seguida de la clínica cutáneo-mucosa, siendo poco frecuente la presentación en forma de sangrado activo (21,3%) y no se aportó ningún caso de hemorragia intracraneal. La cifra de plaquetas/ μ l al diagnóstico de la PTI presentó una mediana de 12.000 y no se apreciaron diferencias significativas entre los niños con y sin sangrado activo. Los tratamientos recibidos al diagnóstico predominaron el uso de corticoides y gammaglobulina i.v en monoterapia o asociadas. Se empleó transfusión de plaquetas en el 16,4%, siendo más frecuente (30%) en los niños con sangrado activo. A un 12,5% de los pacientes sin sangrado activo se les realizó transfusión. La respuesta al tratamiento inicial fue de remisión completa en el 68,9%, remisión parcial en el 23% y ausencia de respuesta en el 8,2%. Cumplieron criterios evolutivos de PTI crónica el 42,6% y en un 57,4% la evolución fue a la remisión antes del año desde el diagnóstico. Se asociaron a evolución a PTI crónica la pobre respuesta a tratamiento de primera línea al diagnóstico ($p = 0,006$) y la presencia de recaídas después del tratamiento ($p = 0,000$). La PTI crónica evolucionó a la curación en el 26,9% y precisaron tratamientos considerados de tercera línea el 23% de los niños con PTI crónica (9,8% del total de la serie). Tres paciente con PTI crónica evolucionaron a lupus eritematoso sistémico y un caso desarrolló síndrome de Evans.

Conclusiones: Para la PTI se puede estimar una incidencia anual de 6 casos por 100.000 niños. Al diagnóstico es la clínica cutánea aislada la más frecuente, seguida de la clínica cutáneo-mucosa, siendo poco frecuente la presentación en forma de sangrado activo y excepcional la hemorragia intracraneal. Un tercio de los niños

evoluciona de forma crónica siendo factor de riesgo la ausencia de respuesta inicial al tratamiento. El 26,9% de los pacientes con PTI crónica curan su enfermedad a lo largo de la evolución, pero es necesario el seguimiento adecuado para descartar asociaciones, que precisen diagnóstico y tratamiento específicos.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La Púrpura Trombopénica Inmune (PTI) es una **patología autoinmune** caracterizada por una disminución de la cifra de plaquetas por debajo de 100.000/ μ l ¹. Es uno de los trastornos hematológicos más frecuentes en la población infantil y la adolescencia. Se estima una incidencia anual entre 1,9 y 6,4/100.000 niños por año, con una mayor prevalencia entre los 2-8 años de edad.

Las definiciones básicas y criterios de respuesta para esta enfermedad han sido consensuados por un grupo internacional de trabajo (IWG-ITP) integrado por expertos europeos y americanos, para niños y adultos, publicado en el año 2009 ¹. Algunas definiciones básicas se han adaptado a los resultados de la experiencia clínica de años posteriores, con los nuevos fármacos aparecidos para el tratamiento de esta enfermedad ². Clásicamente esta enfermedad se denominaba Púrpura Trombocitopénica Idiopática. Con el fin de aclarar el mecanismo patogénico de la enfermedad, en el consenso se ha optado por sustituir los términos purpura e idiopática, que se consideran inadecuados para definir la enfermedad ya que el sangrado cutáneo o mucoso está ausente o es mínimo en algunos pacientes y el origen de la enfermedad es claramente autoinmune. Actualmente, por tanto, se recomienda la denominación de **Trombocitopenia Inmune**. Se mantiene el acrónimo *Immune Thrombocytopenia* (ITP) y **PTI** en castellano, por su significado histórico y su uso consolidado en el lenguaje médico cotidiano ²⁻⁷. Se distingue entre **PTI primaria** en ausencia de causa desencadenante conocida y **PTI secundaria** cuando se presenta asociada a otras causas, que incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades virales y algunos fármacos (Tabla 1).

No hay parámetros clínicos ni biológicos que permitan establecer el diagnóstico con certeza y, por tanto, el diagnóstico es por exclusión. Es preciso descartar las trombocitopenias no inmunes (Tabla 1). Los síntomas y signos clínicos son muy variables, siendo el principal problema, el riesgo aumentado de hemorragia. El objetivo del tratamiento es prevenir las hemorragias graves y conseguir una adecuada calidad de vida con la mínima toxicidad asociada a la terapia. Muchos expertos consideran

que los niños con PTI sin sangrado no requieren tratamiento, independientemente del número de plaquetas, aunque precisan un control y seguimiento estrecho ^{5,6,7}.

A pesar de considerarse un trastorno hematológico benigno, en el 30% de los niños, la enfermedad tiene un curso prolongado, y entre el 5-10%, desarrolla una enfermedad refractaria grave. A diferencia del adulto, en el niño es frecuente el antecedente de un proceso infeccioso vírico o una inmunización con vacunas vivas unas semanas antes, teniendo la enfermedad una mayor tendencia a la remisión espontánea ^{3,5,7}.

OBJETIVOS

El objetivo general es realizar un estudio descriptivo y analítico de las formas de presentación, evolución y complicaciones de los pacientes pediátricos diagnosticados de Trombocitopenia Inmune en nuestro hospital desde 1992 hasta enero de 2018 (25 años).

Objetivos específicos:

1. Aportar la prevalencia de Trombocitopenia Inmune en una Unidad de Oncohematología Infantil.
2. Determinar las formas clínicas más frecuentes de presentación de Trombocitopenia Inmune en nuestro medio.
3. Establecer la frecuencia de hemorragia y complicaciones por el tratamiento al diagnóstico y evolutiva de los niños diagnosticados.

Tabla 1: Clasificación de las causas de trombocitopenia en Pediatría.

TROMBOCITOPENIAS EN LA INFANCIA	
TROMBOCITOPENIA INMUNE	TROMBOCITOPENIA NO INMUNE
<p>Trombocitopenia inmune (PTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombocitopenia inmune primaria. - Trombocitopenia inmune secundaria. <ul style="list-style-type: none"> • Infección: Virus (sarampión, varicela, Epstein Barr, Citomegalovirus, etc.), Helicobacter pylor, Parásitos. • Vacunaciones recientes. • Enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso, síndrome antifosfolípido, síndrome de Evans, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades tiroideas, síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS). • Trombocitopenia inducida por fármacos: antibióticos (vancomicina, trimetoprim + sulfametoxazol), quinidina, ácido valpróico, heparina, análogos de las purinas, oxaliplatino, alemtuzumab etc. • Inmunodeficiencia variable común • Síndromes linfoproliferativos • Trombopenia postransfusional • Trombocitopenia aloinmune pasiva en transfundidos. • Trombocitopenia postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos. <p>Trombocitopenia neonatal isoimmune</p>	<p>Defecto en la producción medular:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades de la médula ósea: síndromes mielodisplásicos, leucemias, anemia aplásica, mielofibrosis y trombocitopenia amegacariocítica adquirida. - Drogas, alcohol, quimioterapia, radioterapia, productos de herbolario y tóxicos ambientales. - Deficiencia nutricional (B12, fólico). - Procesos mieloptísicos. - Infección viral de progenitores hematopoyéticos. <p>Aumento de la destrucción:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Microangiopatías trombóticas (síndrome hemolítico urémico, púrpura trombótica trombocitopénica). - Coagulopatía intravascular diseminada. - Infección/sepsis. <p>Alteración de la distribución plaquetar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperesplenismo (hipertensión portal, talasemia maior y enfermedad de Gaucher). - Hipotermia, quemaduras, embarazo. - Hemangiomas gigantes (síndrome de Kasabach-Merrit). <p>Trombocitopenias congénitas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Wiskott-Aldrich. - Síndrome de Bernard-Soulier. - Enfermedad de von Willebrand tipo IIb. - Trombocitopenia amegacariocítica congénita. - Sinostosis radiocubital. - Trombocitopenia con ausencia de los radios o TAR. - Enfermedad relacionada con MYH9.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo y analítico sobre una **serie de casos clínicos** consecutivos. A través de las historias clínicas se obtendrá información de los pacientes menores de 14 años que fueron diagnosticados por primera vez de Trombocitopenia Inmune (PTI) durante los años 1992 hasta enero de 2018 en la Unidad de Hematología Infantil del Hospital Clínico de Valladolid. No se incluyeron diagnósticos desde enero de 2018 con el objetivo de alcanzar un seguimiento de los casos de al menos 18 meses.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- **Diagnóstico de PTI:** disminución de la cifra de plaquetas por debajo de 100.000 / μ l, en las que se han descartado causas no inmunes.
- **Diagnóstico de PTI primaria:** disminución de la cifra de plaquetas por debajo de 100.000 / μ l, en ausencia de causa desencadenante conocida.
- **Diagnóstico de PTI secundaria:** cuando siendo autoinmune se presenta asociada a otras causas, que incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades virales y algunos fármacos.

Clasificación diagnóstica de la PTI según el tiempo de evolución:

- PTI de reciente diagnóstico: < 3 meses de evolución.
- PTI persistente: 3-12 meses desde el diagnóstico.
- PTI crónica: PTI con más de 12 meses de evolución.

Criterios de respuesta al tratamiento:

• Respuesta completa (RC): recuento plaquetario >100.000 / μ l, determinado en dos ocasiones, separadas, al menos, siete días, y ausencia de hemorragia.

• Respuesta (R): recuento plaquetario \geq 30.000 / μ l e incremento en más de dos veces la cifra basal, determinado en dos ocasiones, separadas, al menos, siete días, y ausencia de hemorragia.

• No respuesta (NR): recuento plaquetario < 30.000 / μ l o incremento inferior a dos veces la cifra basal o presencia de síntomas hemorrágicos. La cifra de plaquetas debe ser determinada en dos ocasiones, separadas, al menos, un día.

• Pérdida de respuesta completa: recuento plaquetario < 100.000 / μ l, determinado en dos ocasiones, separadas, al menos, un día y/o presencia de hemorragia (si RC previa).

- Pérdida de respuesta: recuento de plaquetas $< 30.000 /\mu\text{l}$ o menos de dos veces del valor basal o hemorragia (si R previa). La cifra de plaquetas debe ser determinada en dos ocasiones, separadas, al menos, un día.

- Duración de la respuesta: tiempo transcurrido entre la RC o R y la pérdida de la RC o R.

- Corticodependencia: necesidad de dosis repetidas o mantenidas de glucocorticoides para mantener un recuento plaquetario $\geq 30.000 /\mu\text{l}$ y/o evitar la hemorragia.

- PTI severa: pacientes con hemorragia clínicamente relevante, definida como la hemorragia que en su presentación indica la necesidad de tratamiento, o bien, la aparición de un nuevo episodio hemorrágico que precisa tratamientos adicionales y/o incremento de la dosis del tratamiento actual.

- PTI refractaria: consideramos PTI refractaria a la PTI que no ha respondido al tratamiento de tercera línea.

Se consideró **sangrado activo** a la presencia de epistaxis que precisa taponamiento, hematuria macroscópica, hemorragia digestiva macroscópica, menorragia, gingivorragia importante, o cualquier hemorragia con riesgo razonable de precisar trasfusión de hematíes o que condicione un daño orgánico grave.

Además, se analizan las siguientes variables de acuerdo al protocolo de recogida de datos (Anexo 1): sexo, edad al diagnóstico, motivo de diagnóstico (clínica), eventos hemorrágicos desde el diagnóstico y su evolución, tratamientos recibidos y evolución.

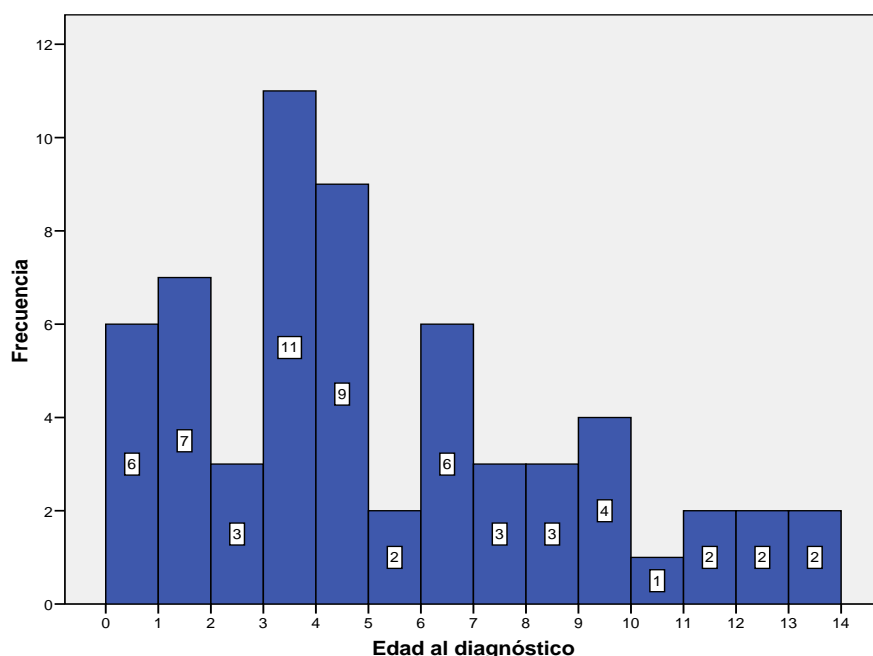
De las variables cuantitativas se expresan la mediana con los cuartiles primero (Pc25%) y tercero (PC75%) como medida de dispersión y de las variables cualitativas la frecuencia absoluta (n), que refleja el número de casos en la población establecida durante el periodo de estudio, y la frecuencia relativa (%). La comparación de porcentajes se realizó mediante el test de la Chi cuadrado y la comparación entre variables cuantitativas mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. El nivel de significación establecido fue de $p < 0,05$.

El trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Área Este (referencia: PI 19-1238 TFG) (Anexo 2).

RESULTADOS:

Durante el periodo de estudio de 25 años fueron diagnosticados 101 niños de PTI (4 casos por año). La muestra final para estudio se limitó a los pacientes con suficientes datos clínicos y evolutivos que fueron 61 niños menores de 14 años al diagnóstico. Se encontró predominio del sexo femenino (n = 37, 60,7%) sobre el masculino (n = 24, 39,3%), con relación 1,5 a favor del femenino. La mediana de edad de la muestra fue 4,41 años (Pc25%: 2,5, Pc75%: 7,4), Mínimo: 1 mes, Máximo: 13,25 años (Figura 1)

Figura 1: Distribución por edad al diagnóstico de la muestra



La clínica predominante fue cutánea, que la presentaron 59 casos (96,7%) y solamente en dos casos se presentó por epistaxis sin clínica cutánea o mucosa asociada (3,3%). Las manifestaciones cutáneas más frecuentes fueron las equimosis (n = 47, 75,4%), seguidas de las petequias (n = 37, 60,7%). En 22 niños (39,1%) se presentaron solamente equimosis al diagnóstico (sin petequias) y 13 casos (21,3%) presentaron petequias sin equimosis asociadas. La asociación de clínica cutánea con participación de mucosas (petequias en mucosa oral o sangrado de encías) se produjo en 14 casos (23%). Presentaron epistaxis al diagnóstico 8 casos (13,1%).



Ilustracion 1: PTI aguda en su forma habitual. Imagen obtenida de Silva V, Carlos J. Instituto de procedencia: 37

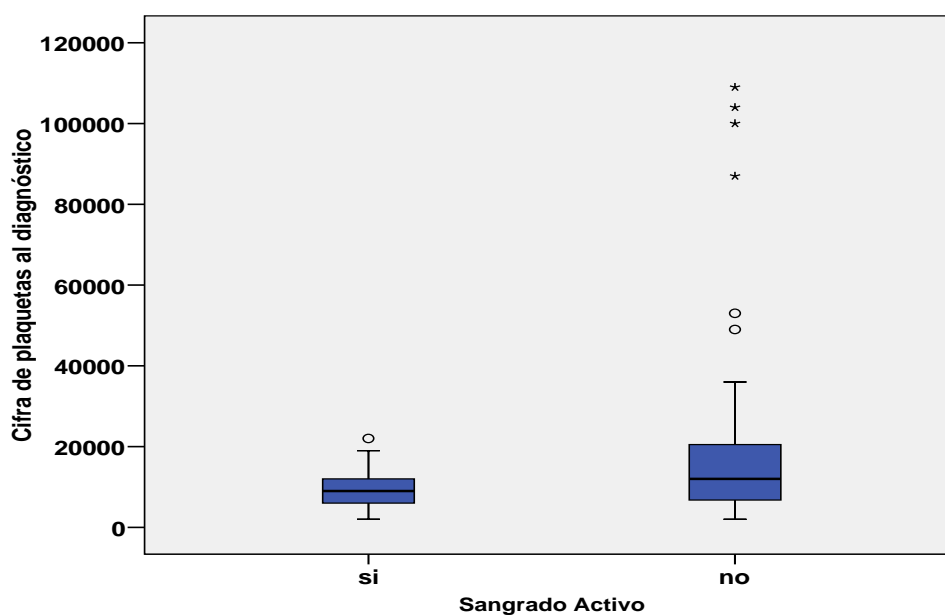
La cifra de plaquetas/ μ l al diagnóstico presentó los siguientes valores: Mediana = 12.000, Pc25% = 6.250, Pc75% = 17.600, Mínimo = 2.000, Máximo = 109.000.

Presentaron sangrado activo al diagnóstico 13 pacientes (21,3%), 8 casos de epistaxis y 5 casos por sangrado de mucosa oral (gingivorragia). La mediana de plaquetas/ μ l al diagnóstico en los casos de sangrado activo (n =13) fue de 9.000 (Pc25% = 5.500, Pc75% = 14.000), y la de los casos sin sangrado activo de 12.000 (Pc25% = 6.750, Pc75% = 20.500), sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,192$) (figura 2)



Ilustracion 2: PTI aguda en mucosa oral. Imagen obtenida de <https://belladonnalilly.files.wordpress.com>

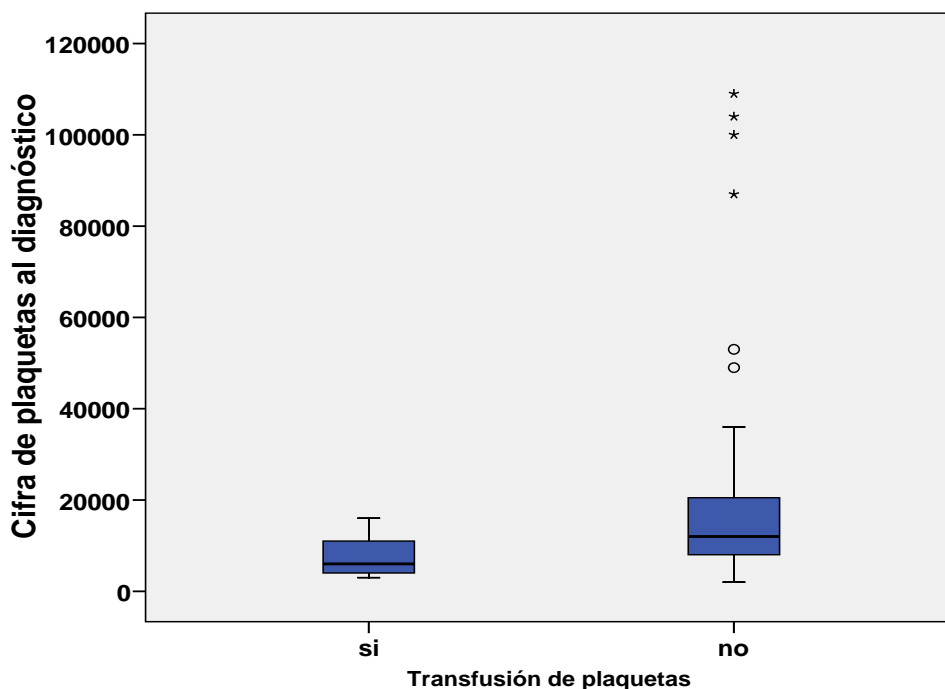
Figura 2: Tasas de plaquetas/ μ l en niños con PTI, con y sin sangrado activo



De los 13 casos con sangrado activo al diagnóstico, 4 fueron varones (16% del total de varones) y 9 fueron mujeres (24,3% del total de mujeres), sin diferencias significativas por sexo ($p = 0,352$). La edad al diagnóstico de la PTI en los niños con sangrado activo (mediana = 4,91, Pc25% = 3,54, Pc75% = 8,12) y en los niños sin sangrado activo (mediana = 4,20, Pc25% = 1,83, Pc75% = 7,12) no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,307$).

Al diagnóstico de PTI recibieron algún tratamiento 55 de los niños (90,2%): Corticoides en monoterapia 30 casos (49,2%), Gammaglobulina junto con corticoides 16 casos (26,2%), Gammaglobulina en monoterapia 9 (14,8%) y sin tratamiento 6 (9,8%). Recibieron transfusión de plaquetas 10 niños (16,4%). De los niños que presentaban sangrado activo al diagnóstico ($n = 13$) se practicó transfusión de plaquetas a 4 casos (30,8%) y entre los que no presentaron sangrado activo ($n = 48$) se practicó transfusión de plaquetas en 6 (12,5%), sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,126$). Las tasas de plaquetas/ μ l entre los niños en los que se realizó transfusión plaquetaria (mediana = 6.000, Pc25 = 3.750, Pc75% = 11.250) fue significativamente menor que entre los niños que no recibieron transfusión (mediana = 12.000, Pc 25 = 8.000, Pc75% = 21.000) (Figura 3).

Figura 3: Diferencia de plaquetas/ μ l al diagnóstico entre niños que recibieron transfusión de plaquetas y los que no la recibieron.



La respuesta al tratamiento inicial administrado fue de 42 casos de remisión completa (68,9%), incluyendo en este grupo los 6 casos que alcanzaron la remisión completa sin tratamiento, 14 casos de remisión parcial (23%) y 5 casos de ausencia de respuesta (8,2%).

El tiempo de seguimiento de los pacientes presentó una mediana de 9 años (Pc25% = 6, Pc75% = 19,5, Mínimo = 2, Máximo = 25). Cumplieron los criterios evolutivos de PTI crónica 26 pacientes (42,6%). Por el contrario, evolucionaron a la remisión en menos de 3 meses 32 niños (52,5%) y en menos de un año 3 niños (4,9%). Por tanto, en un total de 35 casos (57,4%) la evolución fue a la remisión antes del año desde el diagnóstico.

En la Tabla 2 se muestran las características diferenciales entre los pacientes que evolucionaron hacia PTI crónica y los que remitieron antes del año de evolución.

Tabla 2: Características diferenciales entre PTI crónicas y agudas.

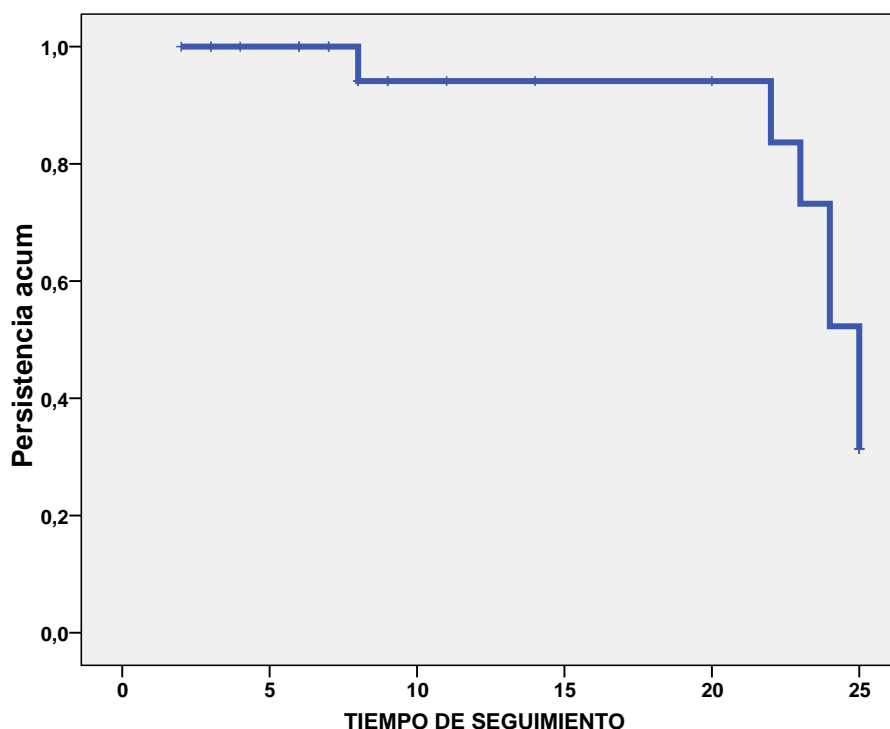
	PTI crónicas n = 26	PTI agudas n = 35	p
Sexo varón, n (%) ¹	10 (38,5%)	14 (40)	0,558
Edad al diagnóstico, mediana (Pc25, Pc75) ²	4,79 (3, 9,7)	3,91 (2,5, 8,6)	0,197
Plaquetas al diagnóstico, mediana (Pc25, Pc75) ²	12.000 (5.500, 16.250)	12.000 (7.000, 19.000)	0,656
Tiempo seguimiento años, mediana (Pc25, Pc75) ²	9 (6, 24)	11 (6, 17)	0,573
Sangrado activo al diagnóstico, n (%) ¹	2 (7,7%)	11 (31,4%)	0,024
Remisión completa después de primer tratamiento, n (%) ¹	12 (46,2%)	30 (85,7%)	0,006
Remisión parcial después del primer tratamiento, n (%) ¹	11 (42,3%)	3 (8,6%)	
Ausencia de respuesta al primer tratamiento, n (%) ¹	3 (11,5%)	2 (5,7%)	
Recaída tras el primer tratamiento, n (%) ¹	23 (100%)	2 (6,1%)	0,000

¹ Test de la Chi cuadrado. ² Test de Mann-Whitney.

No se encontraron diferencias entre pacientes con PTI crónica y aguda por sexo, edad al diagnóstico, cifra de plaquetas al diagnóstico ni en el tiempo de seguimiento. Se apreció mayor porcentaje de pacientes con sangrado activo al diagnóstico en las PTI agudas ($p = 0,024$), mayor porcentaje de remisiones completas tras el primer tratamiento en las PTI agudas ($p = 0,006$) y mayor porcentaje de recaídas en las PTI crónicas (23 casos que supone el 100% puesto que 3 casos presentaron ausencia de respuesta) ($p = 0,000$) (Tabla 1).

El tiempo de seguimiento en las PTI crónicas presentó una mediana de 9 años (Pc25 = 6, Pc75 = 24, Mínimo = 2, Máximo = 24). De los 26 pacientes con PTI crónica curaron en el tiempo de evolución 7 pacientes (26,9%). La función de persistencia de la enfermedad se refleja en la Figura 4. En las PTI crónicas la mediana de tiempo de persistencia de la enfermedad fue de 8 años (Pc25 = 3,75, Pc75% = 15,25, Mínimo = 2, Máximo = 25).

Figura 4: Función de persistencia de la PTI CRONICA en los 26 pacientes de la muestra



En la evolución de los niños con PTI crónica 19 pacientes (73,07%) precisaron tratamientos por episodios de sangrado o cifras de plaquetas < 10.000/ μ l. Los tratamientos administrados fueron en todos ellos o bien bolos de corticoides o gammaglobulina i.v. Precisaron tratamientos considerados de tercera línea 6 pacientes (23,07% de las PTI crónicas, 9,83% de la serie total). De ellos en 3 casos se practicó esplenectomía aislada, en un caso se usó Trombopoyetina, en otro caso Micofenolato y en otro caso Rituximab seguido de esplenectomía. En la actualidad, de los 26 pacientes con PTI crónica, 7 pacientes presentan cifras de plaquetas > 100.000/ μ l y 19 pacientes < 100.000/ μ l. De estos últimos presentan plaquetas <30.000/ μ l 4 pacientes.

En los niños con PTI de reciente diagnóstico (n = 61) se realizó estudio de médula ósea en 3 pacientes (4,91%). En los niños con PTI persistente o crónica (n = 29) se realizó estudio de médula en 10 pacientes (34,48%). En los 13 casos el estudio de médula se constató hiperplasia megacariocítica, sin otras alteraciones.

En los pacientes con PTI crónica (n = 26) a 22 niños (84,61%) se les determinó estudio de ANA, siendo positivos de forma persistente en tres pacientes. A 7 niños (26,92%) se les determinó *Helicobacter pylori* siendo positivo en 3 pacientes en los que se erradicó, sin conseguir remisión de la PTI. A 4 niños se les determinaron anticuerpos específicos de enfermedad celiaca, siendo en los 4 negativos. A 5 pacientes se les estudió los criterios de Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune

(ALPS), siendo en un caso dudoso y finalmente negativo y el de los otros cuatro negativos de inicio. Finalmente desarrollaron criterios compatibles con enfermedad autoinmune tipo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) los tres pacientes (11,53%) que presentaron ANA persistente positivos. Uno de los casos asoció neutropenia después de 4 años de evolución de la PTI. En otro caso se asoció anemia hemolítica crónica (síndrome de Evans). El tercer caso desarrolló anticoagulante lúpico persistente.

DISCUSIÓN:

En nuestro estudio se diagnosticaron 101 pacientes de PTI (4 casos pediátricos por año). La población media de menos de 14 años en la provincia de Valladolid durante los años del estudio fue de 66.381 niños, por lo que se puede estimar una incidencia anual de 6 casos por 100.000, en consonancia con aportaciones previas^{8,9} y confirmándose como un motivo de consulta y seguimiento importante en las Unidades de Hematología Infantil.

Una limitación de nuestro estudio a la hora de obtener conclusiones validas será el sesgo de selección de la muestra. De los 101 casos, se seleccionaron 61 casos, en los que se obtuvieron suficientes datos, pero es muy posible que los 40 casos con datos insuficientes fueran en mayor proporción casos de PTI agudas y transitorias.

La mayoría de autores no refieren un predominio por sexo en la PTI pediátrica^{8,9}, mientras que en nuestra muestra se encontró predominio del sexo femenino con relación 1,5, también referida por algunos autores para cualquier grupo de edad¹⁰ y por otros en menores de un año¹¹. Como en otras aportaciones^{9, 11}, nosotros encontramos la mayoría de los casos en una edad entre los 2 y 8 años.

Al diagnóstico fue la clínica cutánea aislada la más frecuente, seguida de la clínica cutáneo-mucosa, siendo poco frecuente la presentación en forma de sangrado activo (21,3%), como también aportan otros autores¹⁰. Ninguno de nuestros pacientes presentó hemorragia intracraneal, siendo la incidencia estimada de esta complicación en la PTI del 0,17%^{8,9,10,11}. Tampoco encontramos relación entre el sangrado activo ni con el sexo ni con la edad al diagnóstico.

La cifra de plaquetas/ μ l al diagnóstico de la PTI presentó una mediana de 12.000, muy parecidas a la aportada en otras series^{10, 11} y no se apreciaron diferencias significativas entre los niños con y sin sangrado activo, como se refiere por otros autores⁸⁻¹¹ y por ello se recomiendan en las guías de tratamiento que el objetivo

del mismo es tratar o prevenir las hemorragias con relevancia clínica, más que obtener una determinada tasa de plaquetas ^{7, 10}.

Las aportaciones previas en las que se describen los tratamientos recibidos al diagnóstico en series de niños con PTI ^{11,12,13}, recibieron tratamientos en porcentajes y modalidades muy parecidos a los aportados en nuestra serie, predominando el uso de corticoides y gammaglobulina i.v en monoterapia o asociadas, de acuerdo a las diferentes guías clínicas y protocolos sucesivos. El porcentaje de niños que precisaron transfusión de plaquetas (16,4%) fue sensiblemente superior en nuestra serie, con respecto a otras ¹², lo que puede reflejar, como ya se comentó, un sesgo de selección en nuestra serie hacia pacientes más graves. La transfusión de plaquetas fue más frecuente (30,8%) en los niños con sangrado activo. Sin embargo, a un 12,5% de los pacientes sin sangrado activo se les realizó transfusión, que se ligó a casos con cifras de plaquetas muy disminuidas al diagnóstico. Así en los niños que recibieron transfusión de plaquetas al diagnóstico la mediana de plaquetas/ μ l fue de 6.000 y de 12.000 en los que no se realizó. En este sentido resaltar que, aunque las guías clínicas indican la transfusión solamente en caso de sangrado ⁷, en la práctica las cifras muy bajas de plaquetas también influyen en la decisión clínica.

En nuestra serie la respuesta al tratamiento inicial administrado fue de remisión completa en el 68,9%, remisión parcial en el 23% y ausencia de respuesta en el 8,2%, en consonancia con otras aportaciones ^{11,14,15}. Cumplieron criterios evolutivos de PTI crónica el 42,6% y en un 57,4% la evolución fue a la remisión antes del año desde el diagnóstico, que en comparación con otras series ^{11,14,15}, se constata una elevada proporción de formas crónicas en nuestra serie, en relación con el sesgo de selección anteriormente comentado.

Algunos autores encuentran como factor de riesgo de cronicidad la edad al diagnóstico mayor a los 10 años ^{14, 15} y otros autores¹¹ no, como en nuestra serie. De igual forma, la pobre respuesta a tratamiento de primera línea al diagnóstico y la presencia de recaídas después del tratamiento en nuestra serie se relacionó con la cronicidad, también aportado por otros ¹⁵. Nosotros encontramos mayor porcentaje de sangrado activo en niños que no evolucionaron a la PTI crónica, circunstancia que no refieren otros trabajos ^{11,14,15}, por lo que se necesitan nuevos estudios que confirmen o no ese hallazgo. En este sentido y en contraposición a nuestro hallazgo, Güngör y col. ¹⁶ aportan mayores tasas de plaquetas al diagnóstico en los niños que evolucionan posteriormente a PTI crónica, encontrando también mayor proporción de cronicidad en el sexo femenino y en niños más mayores.

En nuestra muestra del total de pacientes con PTI crónica (n = 26) curaron en el tiempo de evolución 7 pacientes (26,9%) (figura 4), en concordancia con otros

trabajos de series más amplias donde se apreciaron porcentajes de remisión del 24,8% a los 18 meses, 30% a los 5 años y 44% a los 10 años¹⁷. Bansal y col.¹⁷ aportan además mayor porcentaje de remisión de la PIT crónica asociado al sexo femenino y en niños con menos de 8 años en el momento del diagnóstico, circunstancias que en una serie corta como la nuestra no ha podido ser explorada. Los mismos autores no encuentran relación entre la remisión de la PTI crónica ni con las tasas de plaquetas al diagnóstico ni con los tratamientos administrados, y aportan un alto porcentaje (4%) de hemorragia intracraneal, sin encontrar factores predictivos para esta temida complicación.

En la evolución de los niños con PTI crónica el 73% precisaron tratamientos por episodios de sangrado o cifras de plaquetas < 10.000/ μ l (bolos de corticoides y/o gammaglobulina) y precisaron tratamientos considerados de tercera línea (PTI refractaria) el 23% de los niños con PTI crónica (9,8% del total de la serie), todo ello en tasas aproximadas a las encontradas por otros autores ¹⁷.

En nuestra experiencia la esplenectomía aislada se usó en tres casos, en un caso derivados de la trombopoyetina, en otro caso Micofenolato y en otro caso Rituximab seguido de esplenectomía. Las indicaciones de los tratamientos de tercera línea se basan en guías clínicas⁷ que se van actualizando de acuerdo a los avances terapéuticos y en todo caso en centros especializados en el seguimiento de pacientes con PTI crónica, donde se confirmaran o descartarán las principales asociaciones ligadas a este proceso. Así, la introducción de los análogos de la trombopoyetina ha supuesto una reducción en la utilización de tratamientos inmunosupresores y tratamientos invasivos en niños con PTI refractaria¹⁸ y ha sido incorporada en la guía actual nacional ⁷. La utilización de Micofenolato también ha demostrado su eficacia asociada a la inhibición de la proliferación de los linfocitos que es la base de la disregulación de los linfocitos T ¹⁹ e incorporada en la guía nacional⁷ como indicación eficaz en formas asociadas de síndrome Linfoproliferativo y síndrome de Evans. Con la incorporación de los análogos de la trombopoyetina se prevé la menor utilización de agentes inmunosupresores como el Rituximab, por sus efectos secundarios.

La realización de estudio de médula ósea está indicada en las formas agudas no típicas y en las formas crónicas, antes de iniciar tratamientos de segunda y tercera línea⁷, en concordancia con los hallazgos de nuestra serie. Del resto de pruebas complementarias realizadas a los niños con PTI crónica, destacan los anticuerpos antinucleares siendo positivo en 3 pacientes de forma persistente, que finalmente desarrollaron LES (11,53% del total de PTI crónicas y 5% del total de la serie), en tasas levemente superiores a la aportada por Hazzan y col del 3,6% ²⁰. La determinación de *Helicobacter pylori* recientemente ha sido puesta en entredicho

debida a que la respuesta a la erradicación del *H.pylori* en niños es variable e inconsistente ²¹, como en nuestra serie. En casos seleccionados, dependiendo de la evolución de los niños con PTI crónica, es necesario descartar asociaciones con otros procesos inmunes como el ALPS y el Síndrome de Evans^{22,23}, asociación esta última que en nuestra serie encontramos en un paciente.

CONCLUSIONES::

- Para la PTI se puede estimar una incidencia anual de 6 casos por 100.000 niños, siendo motivo de consulta y seguimiento importante en las Unidades de Hematología Infantil.
- Al diagnóstico fue la clínica cutánea aislada la más frecuente, seguida de la clínica cutáneo-mucosa, siendo poco frecuente la presentación en forma de sangrado activo y excepcional la hemorragia intracraneal.
- En aproximadamente el 30% de los niños la PTI evoluciona de forma crónica (42,6% en nuestra serie) siendo factor de riesgo para esta evolución la ausencia de respuesta inicial al tratamiento y la presencia de recaídas.
- El 26,9% de los pacientes con PTI crónica curan su enfermedad a lo largo de la evolución. Es necesario el seguimiento adecuado de los niños con PTI crónica para descartar asociaciones, que precisen diagnóstico y tratamiento específicos.

BIBLIOGRAFIA:

1. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113: 2386-93.
2. Grace RF, Long M, Kalish LA, Neufeld EJ. Applicability of 2009 international consensus terminology and criteria for immune thrombocytopenia to a clinical pediatric population. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Feb; 58(2):216-20.
3. Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *SeminThromb Hemost*. 2012; 38: 454-62.

4. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115: 168-86.
5. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117: 4190-207.
6. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Bleeding manifestations and management of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia: data from the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS). *Blood*. 2013; 121: 4457-62.
7. Monteagudo E, Astigarraga I, Cervera A, et al., en representación del 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-2018). Presentado y aprobado en el XI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas, Alicante 31 de mayo- 2 de junio de 2018.
8. Fierro Urturi A. Púrpuras. Trombocitopenia inmune primaria. *Pediatr Integral* 2016; XX (5): 331-345.
9. Monteagudo Montesinos E. Trombocitopenias y trombopatías. En: L Madero, A Lassaletta y J Sevilla ed. *Hematología y Oncología Pediátricas*, 3ª Ed. Majadahonda (Madrid). Ergon 2015.p 221-231.
10. Grace RF, Long M, Kalish LA, Neufeld EJ. Applicability of 2009 International Consensus Terminology and Criteria for Immune Thrombocytopenia to a Clinical Pediatric Population. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58:216–220.
11. Kühne T, Buchanan G, Zimmerman S, Michaels LA, Kohan R, Berchtold W, Imbach P. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003; 143:605-608.

12. Grainger JD, Rees JL, Reeves M, Bolton-Maggs PHB. Changing trends in the UK management of childhood ITP. *Arch Dis Child*. 2012; 97(1):8-11.
13. Kühne T, Elinder G, Blanchette VS, Garvey B. Current management issues of childhood and adult immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Pædiatr Suppl* 1998; 424: 75–81.
14. Evim MS, Baytan B, Güneş AM. Childhood Immune Thrombocytopenia: Long-term Follow-up Data Evaluated by the Criteria of the International Working Group on Immune Thrombocytopenic Purpura. *Turk J Haematol*. 2014;31(1):32–39.
15. Jung JY, Rum O A, Kim JK, Park M. Clinical course and prognostic factors of childhood immune thrombocytopenia: single center experience of 10 years. *Korean J Pediatr* 2016;59(8):335-340.
16. Güngör T, Bilir OA, Culha VK, et.al. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatrics and Neonatology* (In press, available on line: <http://www.pediatr-neonol.com>).
17. Bansal D, Bhamare TA, Trehan A, Ahluwalia J, Varma N, Marwaha RK. Outcome of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54:403–407.
18. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, Grainger JD, Sevilla J, Blanchette VS, et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *The Lancet Haematology*. 2015; 2(8):e315-25.
19. Miano M, Ramenghi U, Russo G, Rubert L, Barone A, Tucci F, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of children with immune thrombocytopenia and Evans syndrome. A retrospective data review from the Italian association of paediatric haematology/oncology. *Br J Haematol*. noviembre de 2016; 175(3):490-5.
20. Hazzan R, Mukamel M, Yacobovich J, Yaniv I, Tamary H. Risk factors for future development of systemic lupus erythematosus in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(5 Suppl):657-9.

21. Kim BJ, Kim HS, Jang HJ, Kim JH. Helicobacter pylori Eradication in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2018; 2018:6090878.
22. Price V. Auto-immune lymphoproliferative disorder and other secondary immune thrombocytopenias in childhood. *Pediatric Blood & Cancer.* 2013; 60(S1):S12-4.
23. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Prak ETL. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood.* 25 de junio de 2009; 113(26):6511-21.

ANEXOS:

ANEXO 1: PROTOCOLO DE ESTUDIO DE PTI

Criterio de inclusión: Diagnóstico de PTI (tanto agudas como crónicas)

VARIABLES

-NºHª: -Nombre y apellidos: -Sexo:

-Edad en años y meses al diagnóstico de PTI:

- **Edad decimal:**

-Clínica:

– Cutánea (describir): NO SI:

– Cutáneo-mucosa (describir): NO SI:

– Sangrado activo (especificar) (Epistaxis que precisa taponamiento, Hematuria, Hemorragia digestiva macroscópica, Menorragia, Gingivorragia importante, Cualquier hemorragia con riesgo razonable de precisar transfusión de hematíes): NO SI:

-Cifra de plaquetas al diagnóstico (mm³):

-Tratamientos recibidos (no excluyente):

-Corticoides: SI NO

-Gammaglobulina i.v: SI NO

-Ig anti D: SI NO

-Bolos de Corticoides a altas dosis: SI NO

-Transfusión de plaquetas: SI NO

-Definir el tipo de respuesta al tratamiento de la **PTI de reciente diagnóstico (excluyente)**:

1. REMISIÓN COMPLETA (RC) (Recuento igual o superior a 100.000/mmc mantenido más de seis semanas tras la supresión del tratamiento)

SI NO
2. REMISIÓN PARCIAL (RP)(Elevación sobre la cifra inicial con recuento entre 30.000 y 100.000/mmc mantenido más de 6 semanas tras la supresión del tratamiento)

SI NO
3. AUSENCIA DE RESPUESTA (AR)(No se modifica clínica ni biológicamente)

SI NO
4. RESPUESTA TRANSITORIA (RT) (Mejoría inicial (clínica o biológica) con nueva clínica ó recuento inferior a 30.000/ μ l antes de seis semanas de haber finalizado el tratamiento)

SI NO
5. RECAÍDA (REC) (Recuento inferior a 30.000/ μ l después de seis semanas de haber finalizado el tratamiento, habiéndose obtenido previamente una remisión completa (RC) o parcial (RP))

SI NO

-De acuerdo a la evolución definir al paciente en (excluyente):

1. **PTI aguda:** Alcanza la remisión completa sin recidivas antes de 3 meses de evolución.

SI NO
2. **PTI persistente:** De duración entre los 3 y 12 meses desde el diagnóstico (incluye a pacientes que no alcanzan la remisión completa en ese tiempo o pacientes que no mantienen la remisión completa después de suspender el tratamiento instaurado)

SI NO
3. **PTI crónica:** Pacientes que continúan con trombocitopenia (< 100.000 plaquetas) después de 12 meses desde el diagnóstico.

SI NO

-Tiempo en años y/o meses de persistencia de trombopenia < 100.000 desde el diagnóstico (si existió recaída contar desde el diagnóstico):

- Tiempo transcurrido en años y/o meses desde el diagnóstico de PTI aguda o PTI crónica hasta la actualidad:

-En casos de **PTI PERSISTENTE O CRÓNICA** describir los tratamientos realizados (no excluyente):

1. Nuevas tandas de Corticoides (orales o bolos): si/no
2. Corticoides a dosis hemostáticas (dosis bajas de corticoides): si/no
3. Nuevos intentos de Inmunoglobulina intravenosa: si /no
4. Anti-D: si/no
5. Esplenectomía: si/no
6. Rituximab: si/no
7. Derivados de trombopoyetina: especificar tiempo y dosis
8. Otros:

Situación actual:

- Cifra mínima de plaquetas:
- Tratamiento actual: (especificar o poner sin tratamiento):

OTROS ESTUDIOS REALIZADOS

-ANA:	POSITIVO	NEGATIVO	NO CONSTA
-HELICOBACTER:	POSITIVO	NEGATIVO	NO CONSTA
-Estudio celiaca:	POSITIVO	NEGATIVO	NO CONSTA
-Médula ósea:	REALIZADA	NO REALIZADA	
-Estudio de alergia:	POSITIVO	NEGATIVO	NO CONSTA
- Estudio ALPS:	POSITIVO	NEGATIVO	NO CONSTA
- OTROS:	Especificar.....		

ASOCIACIONES

- A Neutropenia:	SI	NO
- A Anemia hemolítica:	SI	NO
- OTRAS:	especificar.....	

ANEXO 2:

Documentos para el Comité Ético de Investigación del Área Este