

# Evolución de un cuadro de hemorragia intracraneal en lactante con trombocitopenia inmune primaria

Evolution of a case of intracranial hemorrhage in infant with primary immune thrombocytopenia

Maiza Abujder Abu-khdeir<sup>1,d</sup>, Heydi Sanz Arrazola<sup>2,a</sup>, Ricardo Villegas Nava<sup>3,b</sup>, Enrique Gonzalo Rojas Salazar<sup>1,d</sup>.

## Resumen

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad hematológica de causa inmunológica que presenta una plaquetopenia inferior a 100 000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y tiene una incidencia de 4 casos por cada 100 000 habitantes, siendo más prevalente entre los 2 a 6 años de edad. Esta entidad continúa siendo un desafío con respecto a la terapéutica y puede conllevar a complicaciones graves muy difíciles de resolver una vez establecidas. Se presenta el caso de un lactante menor de sexo masculino que cursó con un cuadro de palidez generalizada con aparición súbita de hematoma en mucosa oral, máculas equimóticas y hemorragias puntiformes en toda la superficie corporal. En los exámenes realizados se evidenciaron trombocitopenia y anemia grave, llegando al diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria inicialmente manejada con transfusiones y posteriormente con corticoides. A pesar del manejo, el cuadro evolucionó con complicaciones de hemorragia intraparenquimatosa y declino neurológico.

**Palabras claves:** trombocitopenia inmune primaria, hemorragia intraparenquimatosa, esplenectomía.

## Abstract

Primary immune thrombocytopenia (PIT) is a hematological disease of immunological cause that has platelet count less than 100 000 platelets / mm<sup>3</sup> and has an incidence of 4 cases per 100 000 inhabitants, being more prevalent between 2 and 6 years of age. This entity remains a challenge with regard to therapeutics and can lead to serious complications that are difficult to resolve once established. We report the case of a young male infant who has a generalized pallor with sudden onset of hematoma in the oral mucosa, equimotic macules and punctate hemorrhages throughout the body surface. In the examinations performed thrombocytopenia and severe anemia were evident, arriving at the diagnoses of idiopathic thrombocytopenic purpura initially managed with transfusions and later with corticoids. despite the treatment the case progress with complications of intraparenchymal hemorrhage accompanied by neurological decline

**Keywords:** primary immune thrombocytopenia, intraparenchymal hemorrhage, splenectomy.

Se define a la trombocitopenia (TB) como una cifra de plaquetas inferior a 100 000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y se considera TB severa con un recuento menor a 50 000. Este trastorno hematológico afecta a pacientes de todas las edades, géneros y razas, pudiéndose presentar en forma aislada o asociada a una amplia gama de patologías<sup>1,2</sup>.

Con respecto a la estandarización actual de la terminología, las definiciones y los criterios de esta enfermedad, que fueron publicados el año 2009 en la revista "Blood", actualmente la denominación de: "púrpura trombocitopénica idiopática" con su acrónimo PTI fue reemplazada por el nuevo término de: "trombocitopenia inmune primaria"<sup>3,4</sup>. Esto se debe a que muchos pacientes no presentan púrpura durante la presentación clínica y además se sabe actualmente que la patogenia implica un mecanismo inmunológico (enfermedades autoinmunes y de autoagresión), por lo que no debería denominarse idiopática. Sin embargo el acrónimo "PTI" se mantiene vigente en algunas fuentes debido a su amplia difusión en la literatura médica<sup>1,2</sup>.

La literatura internacional reporta una incidencia de PTI de 4 casos por cada 100 000 habitantes, cuya mayor prevalencia oscila entre los 2 a 6 años<sup>5,6</sup>. La causa de PTI es desconocida en la mayoría de los casos, pero puede ser provocada por vacunas, o la exposición a antígenos virales después de una infección respiratoria o gastrointestinal<sup>7-9</sup>. La clasificación de esta enfermedad según su evolución es de dos tipos: transitoria o persistente. Suele ser transitoria, con una duración corta y una recuperación en menos de seis meses en el 70%, de los casos, generalmente en pacientes pediátricos; y en caso de ser persistente, en un 10% de los casos, la evolución es crónica con duración mayor a un año a partir de su presentación<sup>10-13</sup>.

Los métodos de diagnóstico y las estrategias de tratamiento son imprecisos y pueden variar entre los diferentes pacientes. El diagnóstico se basa en la historia clínica, examen físico, conteo global de células sanguíneas y análisis del extendido de sangre periférica que debe contribuir para excluir otras causas de trombocitopenia. La médula ósea en esta patología es normal<sup>14-16</sup>.

La presentación clínica varía bastante acorde a cada paciente; existiendo niños asintomáticos o que con leves manifestaciones cutáneas hasta casos extremos que implican complicaciones hemorragias severas a nivel gastrointestinal o intracraneal, con un riesgo de 0,5 a 3% respectivamente, y raras veces existe compromiso de la vida del paciente.<sup>12, 13</sup> hemorragias opuntiformes (petequias) diseminadas por el organismo y sangramientos por las membranas mucosas. Las

<sup>1</sup>Facultad de Medicina Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba-Bolivia.

<sup>2</sup>Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarreal, Cochabamba, Bolivia.

<sup>3</sup>Hospital Clínico Viedma, Cochabamba-Bolivia.

<sup>a</sup>Médica pediatra neuróloga; <sup>b</sup>Médico hematólogo; <sup>d</sup>Médico cirujano.

\*Correspondencia a: Maiza Abujder A.

Correo electrónico: sofiabujder@hotmail.com

Recibido el 25 de julio de 2017. Aceptado el 8 octubre de 2017.

hemorragias pueden ser espontáneas o desencadenadas por traumas mínimos<sup>16</sup>.

En la mayoría de los casos la resolución es espontánea y el tratamiento es de tipo profiláctico, sin embargo en casos graves con trombocitopenia severa y alto riesgo de complicaciones las opciones de tratamiento incluyen: inmunoglobulinas, anticuerpos anti-D, esplenectomía, e inmunosupresores que incluyen cortico esteroides como la metilprednisolona, que conllevan a la remisión de la enfermedad en muchos casos<sup>15, 16</sup>.

De entre las complicaciones la hemorragia intracraneal se acompaña de peor pronóstico. La mortalidad de los niños con PTI es de cerca del 1%, y en adultos puede alcanzar hasta el 5%<sup>17</sup>.

### Presentación del caso

Se trata de un lactante menor de 1 mes y 21 días de edad de sexo masculino, eutrófico y con vacunas completas, que ingresa en fecha del 08-09-16; referido al servicio de emergencias del Hospital Materno Infantil German Urquidí (HMIGU), proveniente del Centro de Salud de Villa Israel, por un cuadro clínico de aproximadamente dos días de evolución caracterizado por presentar palidez generalizada con aparición súbita de máculas equimóticas y hemorragias puntiformes (petequias) en cara, cuadro que se exacerba en las siguientes 24 horas con aumento en el número y la extensión de las lesiones de forma generalizada en toda la superficie corporal, incluyendo: cabeza, tronco, abdomen y las cuatro extremidades (Figura 1). El lactante presenta signos vitales dentro de parámetros normales, sin alzas térmicas ni deposiciones líquidas. Posterior a la evaluación inicial se realiza la internación del paciente.

En la anamnesis no se evidenciaron antecedentes patológicos relevantes y como antecedentes perinatales no patológicos de interés se trató de un embarazo controlado parto por cesárea debido a DCP materna con obtención de neonato sano a término de 39 semanas de gestación con peso de 3,350 kg y talla de 51 cm, APGAR 8-9, PC: 35,5 cm, grupo

sanguíneo tipo RH O+ tanto del paciente como de la madre, recibió lactancia materna y vacuna BCG, a la cual presentó becegeítis.

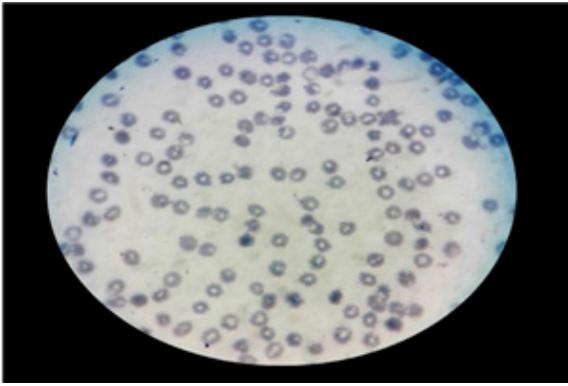
Al examen físico se aprecia paciente en aparente regular estado general, activo reactivo a estímulos externos, con respiración espontánea y Glasgow de 15, buena tolerancia oral, piel y mucosas normo hidratadas con palidez generalizada a predominio de región facial y tórax anterior junto con equimosis y petequias de 1 a 3 mm, ojos con edema bipalpebral de leve intensidad, y a nivel de la boca se evidencia hematoma en el paladar duro.

Ante este cuadro clínico se decide administrar al paciente 500 ml de solución dextrosa al 5% por vía endovenosa, junto con 3 ml de cloruro de sodio y 2,5 ml de cloruro de potasio, junto con el control continuo de: signos vitales, curva térmica, estado de conciencia, signos de sangrado, diuresis horaria y balance hídrico. Posteriormente se realizan los siguientes exámenes complementarios: radiografía de tórax y abdomen, ecografía transfontanelar, extendido de sangre periférica, y laboratorios (incluyendo: grupo sanguíneo y factor Rh, hemograma completo, pruebas de coagulación, ionograma, proteinograma, glicemia, pruebas de función hepática y renal. LDH, PCR, TORCH, perfil de hierro, examen general de orina, hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, coproparasitológico simple y moco fecal). El hemograma en fecha de ingreso reporta hemoglobina de 6,9 g/dl y plaquetopenia de 10 000 plaquetas/mm<sup>3</sup> y en el examen de extendido periférico de sangre se tienen alteraciones de las tres series celulares, observándose: imágenes de rouleaux, hemolisis, linfocitos atípicos, y plaquetopenia (Figura 2). Con respecto a las pruebas de coagulación no presenta alteraciones, y resto de pruebas de laboratorio dentro de parámetros normales.

En base a los datos obtenidos de la anamnesis, la clínica y la confirmación por exámenes complementarios se llega a los diagnósticos de purpura trombocitopenica idiopática y anemia severa. Frente a este cuadro se realiza la valoración por hematología, indicándose la transfusión de 50 ml de concentrado de plaquetas (CPQ) a cada 8 horas, junto



**Figura 1.** Examen físico del paciente, evidenciándose la presencia de petequias y zonas equimóticas en la región de la cara y las extremidades tanto superiores como inferiores



**Figura 2.** Extendido sanguíneo periférico con presencia de: hemolisis eritrocitaria, imágenes de rouleaux, linfocitos atípicos, y plaquetopenia con recuento plaquetario menor a  $10\ 000/\text{mm}^3$

con 3 mg de vitamina K cada 24 horas, y también fueron transfundidos concentrados de glóbulos rojos.

Sin embargo debido a la falta de mejoría clínica y laboratorial al día siguiente se cambia el tratamiento, suspendiendo la transfusión de plaquetas, y se inicia la infusión de dexametasona endovenosa en forma lenta y diluida a dosis de 2,5 mg a cada 24 horas durante un periodo de tres días.

A pesar de esta nueva conducta a los cuatro días de tratamiento, desde el ingreso el lactante evoluciona desfavorablemente, sin lograr conciliar el sueño con normalidad, alternando periodos de irritabilidad con hiporreactividad y letargia, y aparición de picos febriles. Frente a estas nuevas alteraciones el paciente es valorado por neurología, indicándose una ecografía transfontanelar, que reporta hemorragia intraparenquimatosa extensa a nivel de región parietotemporal izquierda sin desviación de línea media (Figura 3), y es indicando tratamiento profiláctico anticonvulsivante con fenobarbital endovenoso diluido a dosis de carga de 100 mg, seguido de dosis de mantenimiento

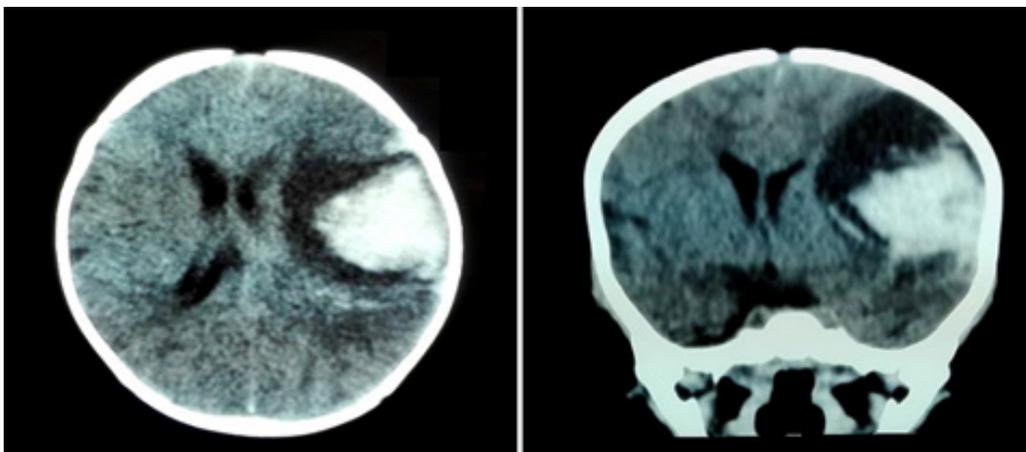


**Figura 3.** que evidencia hemorragia intraparenquimatosa extensa sin desviación de línea media, a nivel de la región parietotemporal izquierda, con las siguientes dimensiones: 4.6 de diámetro x 3.6 de altura x 3.2 cm de profundidad.

de 12 mg a cada 12 horas.

Frente a la falta de mejora del estado neurológico se realiza una tomografía axial computadorizada de cráneo, reportando hemorragia intraparenquimatosa parietotemporal izquierda con desvío de línea media MARSHAL III e hipertensión intracraneal (Figura 4). Con estos resultados se indica intervención quirúrgica previa corrección de la plaquetopenia severa con transfusión pre, trans y postquirúrgica, y se procede a transfundir una unidad de plaquetas y 80 ml de concentrado de glóbulos rojos. Desde el ingreso del paciente se transfundieron en total: trece unidades de concentrados de plaquetas, tres unidades de glóbulos rojos y una unidad de plasma fresco congelado.

Sin embargo no se consigue mejorar la plaquetopenia y a los cinco días de internación el lactante presenta empeoramiento del estado neurológico con presencia de letargia, signos de hipertensión endocraneana, anisocoria pupilar, un estado de acidosis metabólica e inestabilidad hemodinámica con variabilidad en los signos vitales, llenado capilar alterado, saturación de oxígeno baja con necesidad de oxígeno



**Figura 4.** Tomografía simple de cráneo que evidencia hemorragia intraparenquimatosa a nivel de la región parietotemporal izquierda con desvío de la línea media MARSHAL III e hipertensión intracraneana.

suplementar, por lo que se procede al traslado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y la intubación oro traqueal. En las horas siguientes se produce declino neurológico con puntuación de Glasgow de 5, pupilas midriáticas hiporreactivas denotando muy mal pronóstico y al día siguiente el paciente fallece a los cinco días de internación por muerte cerebral y anemia severa a causa de la hemorragia intraparenquimatosa y el síndrome de hipertensión endocraneal desencadenados a su vez por la progresión de una purpura trombocitopenia de origen desconocido.

## Discusión

La PTI se caracteriza tanto por la destrucción acelerada de plaquetas como por la producción inadecuada de las mismas, dicha patología es mediada por auto anticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria, otro factor es la deficiente producción por el megacariocito debido a la acción de estos anticuerpos sobre la membrana del megacariocito en la médula ósea<sup>3,16</sup>.

La mayoría de los anticuerpos involucrados están dirigidos contra epítopes de glucoproteínas de la membrana plaquetaria, principalmente el complejo GPIIb/IIIa y GPIb/IX, estos se detectan en un 43-57% en los pacientes con PTI y la clase de inmunoglobulina involucrada es la IgG en el 92% de los casos<sup>3,17</sup>.

Las plaquetas opsonizadas por anticuerpos tipo IgG son destruidas por macrófagos en el bazo<sup>18</sup> y uno de los beneficios del uso de dexametasona es que modula la respuesta inmunológica. El objetivo principal del tratamiento es revertir la trombocitopenia y de ese modo evitar complicaciones manteniendo la cifra de plaquetas por encima de 30 000/mm<sup>3</sup> menores cifras implica riesgo de hemorragia grave, riesgo que es mayor en individuos de edad avanzada<sup>3</sup>.

El tratamiento más comúnmente usado para PTI es el denominado de primera línea y consiste en los glucocorticoides y la inmunoglobulina intravenosa, debemos tomar en cuenta que los esteroides deben ser suspendidos una vez que el conteo plaquetario se ha normalizado, o en quienes no han respondido en un lapso de cuatro semanas tras haber comenzado su consumo, ante dicha situación se recomienda retirar el fármaco y buscar otras alternativas de tratamiento<sup>19-21</sup>. En los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento de primera línea o en aquellos que presentan recaídas, o PTI crónica se recomienda el tratamiento de segunda línea que es la esplenectomía, dicho procedimiento no se recomienda antes de que transcurran seis meses desde el diagnóstico debido a la mejoría espontánea que se observa en la mayoría de los pacientes con PTI<sup>2</sup>.

En casos graves como ser el conteo plaquetario menor a 30 000/mm<sup>3</sup> o ante la presencia de complicaciones (hemorragia gastrointestinal o intracraneal), se recomienda terapia inmediata que incluye la transfusión de plaquetas, inmunoglobulina intravenosa, y el uso glucocorticoides como la dexametasona<sup>20</sup>.

La esplenectomía puede llevarse a cabo con cifras bajas de plaquetas, aunque son deseables cifras por encima de 20000/mm<sup>3</sup> para laparoscopia y laparotomía por encima de 80000/mm<sup>3</sup>, del mismo modo debe realizarse la vacunación del paciente frente a bacterias encapsuladas como *Haemophilus influenzae* tipo B, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae* al menos dos semanas antes del procedimiento como medida profiláctica<sup>22</sup>. En pacientes con contraindicación para la esplenectomía o con PTI crónica se llevaron a cabo estudios utilizando agonistas de los receptores de la trombopoyetina como ser la romiplostim y el trombopag dichos estudios publicados en la revista "The Lancet" obtuvieron buenos resultados para aumentar el recuento de plaquetas y reducir la hemorragia clínicamente significativa en los niños con PTI persistente o crónica<sup>23,24</sup>.

Actualmente se están realizando una serie de estudios con resultados prometedores mediante el uso del rituximab que es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 obtenido por ingeniería genética, los estudios demostraron que éste se une específicamente a los linfocitos B, lo que conduce a la destrucción de los mismos<sup>22</sup>. Con la eliminación de los linfocitos B cesa la síntesis de anticuerpos; lo que explica su efectividad en el tratamiento de algunas enfermedades auto inmunitario, y existen buenos resultados sobre su uso en la PTI en adultos. La experiencia sobre su empleo en la población pediátrica es muy escasa existiendo únicamente descripciones de casos aislados, mismos que dieron buena respuesta ante la PTI en pediatría<sup>25</sup>.

En relación a nuestro paciente, ante la sospecha de PTI se realizó la referencia a un centro de salud de tercer nivel al HMIGU, donde se brindó el tratamiento y los estudios necesarios acorde a la literatura, pese a todo se presentaron complicaciones tales como la hemorragia severa a nivel intracraneal, misma que está presente únicamente en el 1% de los niños con PTI, acorde a los casos descritos este tipo de hemorragias se asocian con elevadas tasas de morbilidad incluso con una adecuada y rápida intervención. Cabe resaltar que los signos clínicos son muy importantes para tener un diagnóstico presuntivo de PTI por lo que deben ser tomados en cuenta al momento de evaluar a cualquier paciente y poder brindarle el tratamiento oportuno, puesto que mayoría de los casos la PTI al ser tratada presenta una evolución favorable.

## Referencias bibliográficas

1. Astigarraga I. Actualización sobre trombocitopenias y trombocitopenia inmune primaria. *Bol Soc Valencia Pediatr* 2012; 44:19-24.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood* 2009; 113:86-93.
3. García B, Espinosa L, Nava AH, Rubio B. Trombocitopenia inmune primaria. *El Residente* 2015; 10(3):154-65.
4. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med* 2006; 3(3):24.
5. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27(3):495-520.
6. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immunemediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2014; 13(4):577-83.
7. Elena G, D'Aloi K, Veber S, Martinez G, Amaral D, Rosso D, y col. Trombocitopenia inmune en menores de cuatro meses: experiencia institucional. *Hematología* 2015; 19(1):70-2.
8. Kühne T, Buchanan GR, 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 from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003; 143(5):605-8.
9. Imbach P, Kühne T, Müller D, Berchtold W, Zimmerman S, Elalfy M, Buchanan GR. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 2006 Mar; 46(3):351-6.
10. Farhangi H, Ghasemi A, Banihashem A, Badii Z, Jarahi L, Eslami G, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Primary Immune Thrombocytopenic Purpura in Hospitalized Children under 2-Years Old. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2015; 16(1):24-33.
11. Lo C, Wong W, Glader B, Jeng M. Immune Thrombocytopenia in Children Less Than 1 Year of Age: A Single Institution 10-year Experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(5):406-8.
12. Donato H y col. Púrpura trombocitopenia inmunitaria. *Guía de diagnóstico y tratamiento Arch Argent Pediatr* 2010; 108(2):173-8
13. Sandoval C, Visintainer P, Ozkaynak MF, Tugal O, Jayabose S. Clinical features and treatment outcomes of 79 infants with immune thrombocytopenic purpura. *Ped Blood & Cancer* 2004; 42(1):109-12.
14. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113(11):2386-93.
15. Dominguez MV, Rodríguez H. Cellular and biochemical mechanisms involved in physiopathogenesis of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Gac Med Mex* 2002; 138(5):461-72.
16. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113(20):4834-40.
17. Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2013; 98(1):24-33.
18. Zaja F, Battista ML, Pirrotta MT, Palmieri S, Montagna M, Vianelli N, et al. Lower dose rituximab is active in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematological* 2008; 93(6):930-3.
19. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122(6):966-74.
20. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther MA. Evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117(16):4190-207.
21. Sanz MA, Vicente V, Fernández A, López MF, Grande C, Jarque I, y col. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clínica* 2012; 138(6):261.
22. James B, Bussel MD. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *The Lancet* 2015; 8(2):315-25.
23. Michael D, Tarantino MD. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet* 2016; 388(1):45-54.
24. Cindy E. Neunert. Current management of immune thrombocytopenia. *American Society of Hematology* 2013; (15):276-82.
25. Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: A systematic review. *PLoS One* 2012; 7(5):366-98.