

PURPURA

Unidad Hemato Oncologia
HCSBA

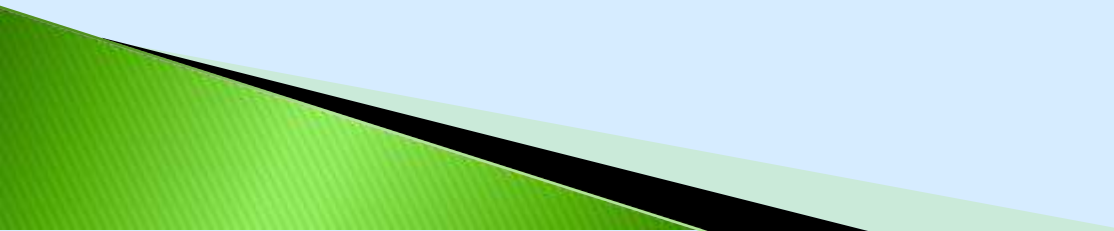
Purpuras

- ▶ Extravasación de hematíes a la piel, debido a trastornos hematológicos de la coagulación o de los vasos sanguíneos.
- ▶ Lesiones que se caracterizan por no blanquearse completamente a la compresión.

- ▶ Clasificación morfológica según tamaño
- ▶ Petequias: tamaño menor a 2 mm
- ▶ Equimosis lesiones de más de 1 cm
- ▶ Purpura propiamente tal; tamaño intermedio

puede ser palpable (generalmente indica la existencia de vasculitis) o no palpable.

Diagnóstico diferencial de las púrpuras

- ▶ Trastornos Hematológicos
 - ▶ Trastornos de la Coagulación
 - ▶ Trastornos Vasculares
 - ▶ Fármacos
 - ▶ Infecciones
 - ▶ Traumatismo
- 

Clasificación.

- ▶ No Trombocitopénicos
- ▶ Trombocitopénicos
- ▶ OJO CON EL PURPURA FEBRIL

No Trombocitopenicos

1.-Desorden cualitativo de las plaquetas

⇒ Congénitas

- Tromboastenia de Glanzman.
- Síndrome de las plaquetas gigantes (Enf. de Bernard-Soulier).

⇒ Adquiridas

- Uremia
- Enfermedad hepática
- Consumo de AAS.

2.- Vasculares

⇒ No inflamatorias

Congénitas:

- Malformaciones vasculares
- Trast. del tej. conectivo (E. Danlos)

Adquiridas:

- Daño endotelial
- Mecánicas

⇒ Inflamatorias

- Vasculitis de grandes y medianos vasos (PAN)
- Vasculitis de pequeños vasos (S. Henoch, HIV, Colagenopatías)

Trombocitopenicos

1.-Por defecto de la producción

⇒ Congénitas

- Pancitopenia constitucional: Fanconi*
- Trombocitopenia amegacariocítica
- Síndrome de TAR (Trombocitopenia c/agenesia de radio)

⇒ Adquiridas

- Anemia aplásica
- Infiltración medular
- Infecciones virales (E. Barr-HIV-Parvovirus-Rubeola)
- Secundaria medicamentos (Digoxina-Sulfas)

2.-Por aumento de la destrucción

⇒ Inmunes

- Púrpura Trombocitopénica Idiopática
- HIV

⇒ No inmunes

- Síndrome Urémico Hemolítico
- Hemangiomas (S. Kassabach Merrit)
- Circulación turbulenta (By pass cardíaco-estenosis aórtica-reemplazo valvular)
- CID

P. De Schonlein Henoch

DEFINICION:

- Es una vasculitis leucocitoclástica
- La más común en la infancia.
- Se caracteriza por una púrpura palpable, artritis o artralgias, dolor cólico abdominal o hemorragia gastrointestinal y nefritis.

Etiologia

- Desconocida.
- Con frecuencia hay antecedente de IVAS :
- Bacteriana: por estreptococo beta hemolítico grupo A, *Yersinia* o *Mycoplasma*.
- Viral: EB, varicela, parvovirus B-19.
- Otros desencadenantes pueden ser fármacos (penicilina, ampicilina, eritromicina, quinina), alimentos, exposición al frío o picaduras de insectos.

Patogenia

- Es una vasculitis mediada por IgA de los pequeños vasos.
- Hay aumento en la producción de IgA, aumento de inmunocomplejos circulantes de IgA y depósitos de IgA en las biopsias de piel y de riñón.
- La lesión renal es indistinguible histopatológicamente de la nefropatía por IgA , enfermedad de Berger.
- Ambas pueden producir insuficiencia renal.

Clinica

Las manifestaciones más importantes son :

- Cutáneas
- Articulares
- Gastrointestinales
- Renales.

Manifestaciones cutaneas

- El exantema palpable eritematoso violáceo de tipo urticarial aparece en el 80-100% de los casos.
- Simétrico, en miembros inferiores y glúteos, puede afectar cara, tronco y extremidades superiores.
- Regresa en una o dos semanas. Suele reproducirse al iniciar la deambulación.
- En niños menores de dos años se puede encontrar angioedema de cara, cuero cabelludo, dorso de manos y pies.
- En lactantes se ha llamado a este cuadro "edema agudo hemorrágico" o "vasculitis aguda leucocitoclástica benigna".
- Son cuadros eminentemente cutáneos con escasa participación renal o digestiva.

Manifestaciones articulares

- Artritis o artralgias transitorias, no migratorias, presentes en un 40-75% de los casos.
- > frecuente : tobillos o rodillas.
- Compromiso periarticular y no deja deformidad permanente.
- Puede preceder al rash y ser la primera manifestación en un 25% de los casos.

Manifestaciones Gastrointestinales

- El síntoma más frecuente es el dolor abdominal : 40-85% de los casos.
- Puede asociarse a vomito.
- Suele aparecer después del exantema, pero en un 14% de los casos puede preceder a los síntomas cutáneos, dificultando el diagnóstico.
- Se puede encontrar sangrado en heces en 50% de los casos (macro o micro).
- El dolor abdominal se debe a la extravasación de sangre y líquidos dentro de la pared intestinal que puede llegar a ulcerarse, invaginarse (localización preferente ileo-ilial) o perforarse.
- Puede haber pancreatitis, infarto intestinal o hídrops vesical.

Manifestaciones renales

- Pueden ir desde hematuria aislada microscópica hasta la presencia de una glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- Son las que marcan la gravedad o el peor pronóstico a largo plazo
- **La prevalencia varía entre 20 y 50%.**
- La nefropatía se produce en la mayor parte de los casos en los tres primeros meses del comienzo de la enfermedad.
- Se suele asociar con afectación gastrointestinal y con la persistencia del exantema durante 2 o 3 meses.

- El síntoma más común es la hematuria aislada.
- Más raramente se asocia con proteinuria.
- Si progresa, se produce síndrome nefrítico con hematuria, hipertensión, azotemia y oliguria.
- También puede aparecer un síndrome nefrótico con edemas y excreción de proteínas en orina de 24 horas > 50 mg/kg y cifras de albúmina en suero < 2,5 mg/dl.
- Pacientes afectados de síndrome nefrítico y nefrótico conjuntamente desarrollarán fallo renal en un 50% en el plazo de 10 años.

Manifestaciones neurológicas.

- Cefaleas ,cambios sutiles del comportamiento, hipertensión, hemorragias del SNC, y raro neuropatías periféricas.

Manifestaciones hematológicas.

- Diatesis hemorrágica, trombocitosis, déficit de factor VIII, déficit de vitamina K e hipotrombinemia que podrían producir una coagulopatía.

Manifestaciones pulmonares.

- Neumonías intersticiales y, más grave, hemorragia pulmonar.

Manifestaciones testiculares.

- Dolor, inflamación o hematoma escrotal con riesgo de torsión testicular

DIAGNOSTICO

- Fundamentalmente clínico.

Tratamiento

- Reposo en cama los primeros días.
- **Los AINE** se emplean para aliviar molestias articulares.
- **Los corticoides** están indicados a dosis de 1-2 mg/kg en casos de:
 - Intenso dolor abdominal
 - Hemorragia intestinal
 - Vasculitis en SNC
 - Afectación testicular o hemorragia pulmonar.





PTI

- PTI → enfermedad hematológica autoinmune más frecuente en niños y adultos.

(Current Opinion in Pediatric 2008;20:8-16)

- Incidencia : 2-8/100.000 niños por año.
- Recuperación espontánea reportada en > 50% de los niños.

(Pediatric Blood Cancer 2006;47:665-667)

- Remisión Completa (plaquetas > 150.000) de al menos 2/3 de los casos a los 6 meses del diagnóstico, independiente del tto realizado

(Semin Thrombs Hemost 2003;29:605-17)

(Hematol Oncol Clin N Am 24 (2010) 249-273)

- Incluso hasta 70-90% de remisión completa antes de 12 meses del diagnóstico.

(Current Opinion in

Pediatric 2008;20:8-16)

(Lancet 2001;358:2122-2125,Registry-

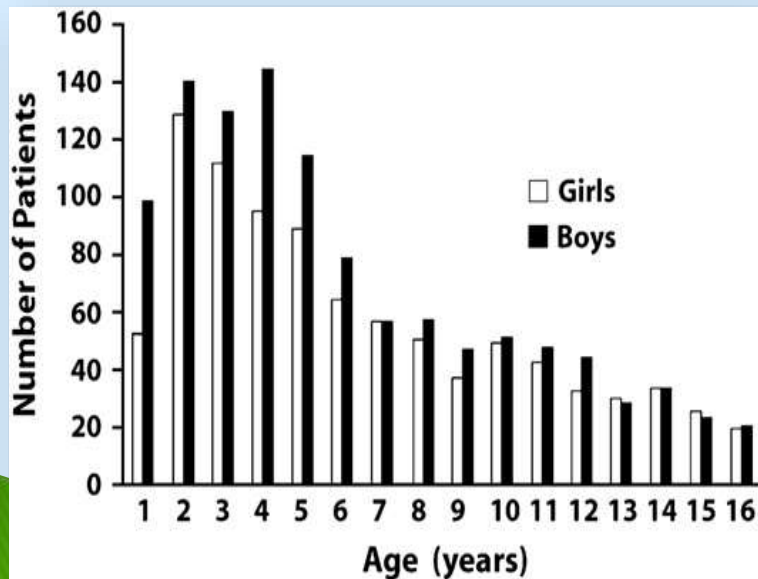


Generalidades

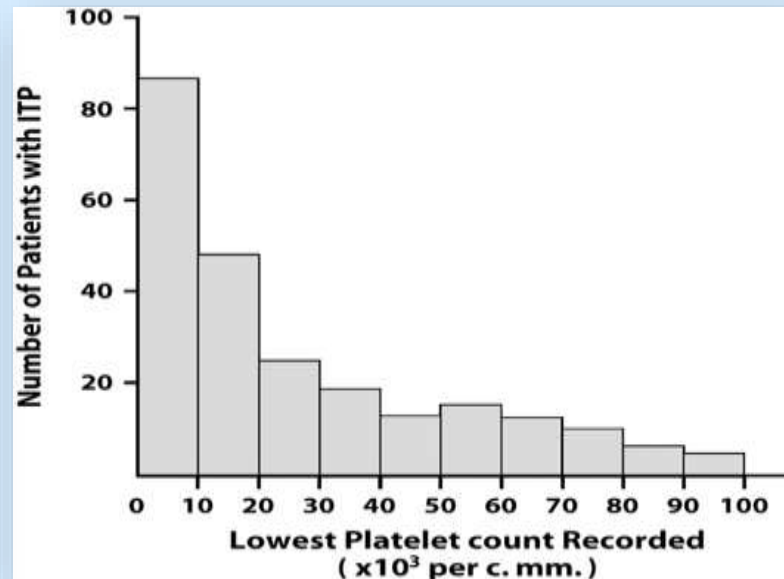
- Media de edad: 5,7 años
- 70% entre 1–10 años
- 10% 3–12 meses
- 20% 10–16 años
- M=F (<1 año > M)

*Trombocitopenia aislada
y por lo general severa
(Hematol Oncol Clin N Am
24 (2010) 249–273)*

*En más del 50% de los
casos < 20.000*

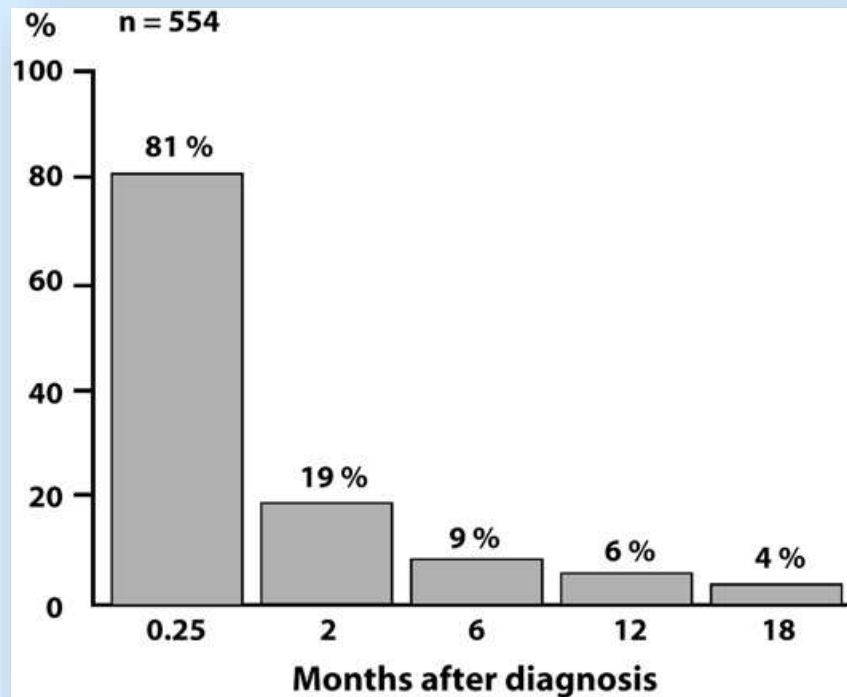


(Lancet 2001;358:2122–2125, Registry-I, ICIS)



(Can Med Assoc J 1967;97:562-8)

Evolución – Historia natural



Porcentaje de niños con PTI que mantienen recuento plaquetario < 20.000 a la semana, 2,6,12 y 18 meses del diagnóstico. Estudio suizo-canadiense.

(Eur J Pediatr 1995; 154 (suppl:S60-4)

Predictors of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Mohssen ElAlfy, MS,^{1*} Samar Farid, MD,² and Abeer Abdel Maksoud, MD³

TABLE III. Factors That Predict Increased Risk for Chronic ITP

Variable	Chronic ITP (n = 120)	Acute ITP (n = 224)	OR, CI
Gradual onset	41	9	3.11, 2.43–3.97
Platelet count $\geq 20 \times 10^9/L$	56	27	2.77, 2.09–3.67
Age more than 10 years	28	19	1.89, 1.37–2.6
Mucosal bleeding at presentation	22	110	0.51, 0.35–0.76
Preceding infection	40	127	0.33, 0.24–0.45

Consensos internacionales

Nuevas definiciones

Introducción

- Heterogeneidad de terminología en definiciones, respuesta clínica y resultados.
- Manejo derivado principalmente de la experiencia clínica y no solo de trabajos de alta calidad científica.
- La necesidad de estudios clínicos comparativos ha aumentado con la introducción de nuevos agentes terapéuticos (Agonistas del R-TPO, Ac anti CD20)

Recomendaciones– definiciones

- ✓ Idiopático → Inmune (enfaticando el mecanismo inmune)
- ✓ Primario → cuando no hay causa subyacente.
- ✓ “Purpura” → es inapropiado, porque una gran proporción de casos no presenta síntomas (o son mínimos).
- ✓ **PTI** → **T**rombocito**P**enia **I**nmune
- ✓ Recuento plaquetario $< 100.000 \text{ xmm}^3$ → trombocitopenia Inmune

Recomendaciones – definiciones

▶ Primario

- Trombocitopenia $< 100.000 \times \text{mm}^3$ sin alteración de las otras series hematológicas
- Ausencia de otras causas de trombocitopenia
- Diagnóstico de exclusión
- Presentación clínica variable: asintomática sangramiento profuso

▶ Secundario

- Todas las otras trombocitopenias inmune que no sean PTI primario

Recomendaciones – definiciones

PTI de reciente diagnostico

- Se utiliza en todos los pacientes al momento del diagnóstico.

PTI persistente

- Trombocitopenia persistente entre los 3 y 12 meses del diagnóstico, ya sea que no alcancen una remisión espontanea o no mantengan la remisión lograda en este período.

PTI crónico

- Trombocitopenia de más de 12 meses de evolución.

Recomendaciones – definiciones

PTI severo

- Sangrado severo, independiente del recuento plaquetario y del tiempo de evolución.

Respuesta completa

- Plaquetas $> 100.000 \text{ x mm}^3$ y sin sangramiento.

Respuesta parcial

- Plaquetas entre 30.000 y 100.000 x mm^3 y ausencia de sangrado

No respondedor

- Plaquetas $< 30.000 \text{ mm}^3$

Table 1. Recommendations for the diagnosis of ITP in children and adults

Basic evaluation	Tests of potential utility in the management of an ITP patient	Tests of unproven or uncertain benefit
● Patient history ● Family history ● Physical examination ● Complete blood count and reticulocyte count ● Peripheral blood film ● Quantitative immunoglobulin level measurement* ● Bone marrow examination (in selected patients; refer to text) ● Blood group (Rh) ● Direct antiglobulin test ● <i>H pylori</i>† ● HIV† ● HCV†	● Glycoprotein-specific antibody ● Antiphospholipid antibodies (including anticardiolipin and lupus anticoagulant) ● Antithyroid antibodies and thyroid function ● Pregnancy test in women of childbearing potential ● Antinuclear antibodies ● Viral PCR for parvovirus and CMV	● TPO ● Reticulated platelets ● PalgG ● Platelet survival study ● Bleeding time ● Serum complement

Refer also to supplemental Document 2.

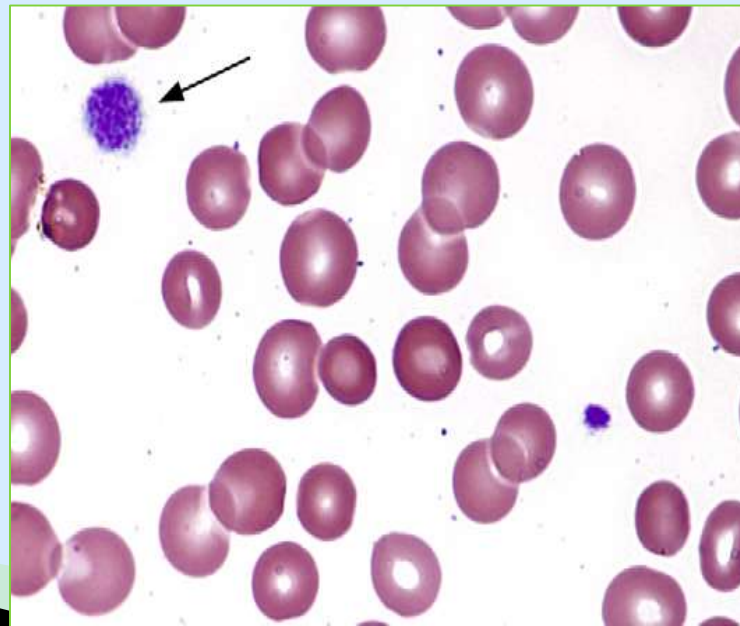
Rh indicates rhesus; *H pylori*, *Helicobacter pylori*; HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; PCR, polymerase chain reaction; CMV, cytomegalovirus; TPO, thrombopoietin; and PalgG, platelet-associated immunoglobulin G.

*Quantitative immunoglobulin level measurement should be considered in children with ITP and is recommended in those children with persistent or chronic ITP as part of the reassessment evaluation.

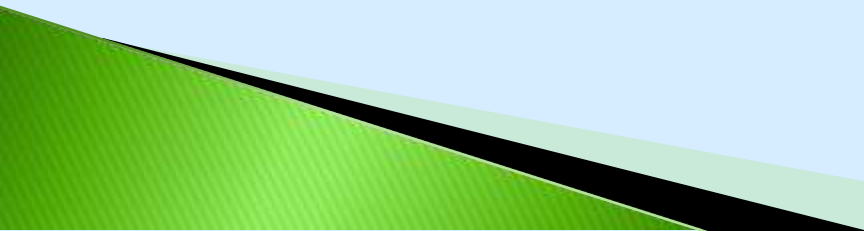
†Recommended by the majority of the panel for adult patients regardless of geographic locale.

Estudio PTI de reciente diagnóstico

- ◉ Anamnesis detallada, con énfasis en uso de fármacos.
- ◉ Examen físico detallado.
- ◉ Hemograma con citología y reticulocitos.
- ◉ Test coombs directo, grupo y Rh.

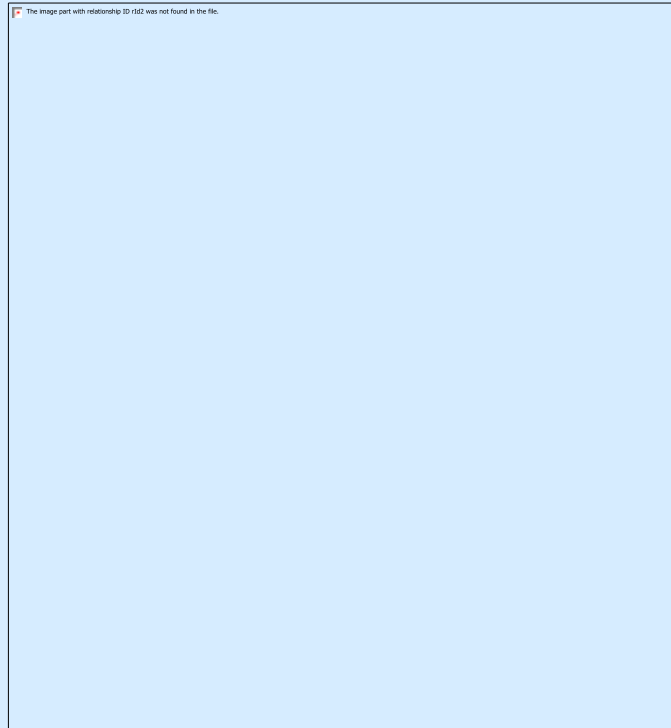


Hemograma

- Se debe encontrar sólo Trombocitopenia
 - Eventualmente anemia
 - Proporcional al sangramiento
 - Frotis fundamental:
 - Esquistocitos → PTT/SHU
 - Macro/microplaquetas → Trombocitopenias hereditarias.
 - Pseudotrombocitopenia: Toma de muestra
- 

¿Mielograma al diagnóstico?

- Historia de decaimiento, baja de peso, dolor óseo, fiebre, artralgia.
- Examen físico con adenopatías, visceromegalia.
- Alteración de otras series hematológicas.



Evaluación de pacientes pediátricos con PTI persistente o no respondedor (3 a 12 meses)

- ▶ Mielograma
- ▶ Serología VIH-VHC
- ▶ Estudio inmunológico
 - Inmunoglobulinas
 - Complemento
 - Anticuerpos antinucleares, anti DNA, anticardiolipinas, ENA
- ▶ Test de Elisa en deposiciones para *Helicobacter pylori*
- ▶ Revisión del uso de fármacos

Tratamiento



Objetivo

- ▶ Controlar las manifestaciones hemorrágicas moderadas a severas, tratando de alcanzar un recuento plaquetario hemostáticamente seguro.

Generalidades

- ▶ 3% de los niños: síntomas clínicos significativos
- ▶ Sangramientos severos habitualmente se relacionan con recuento < 10.000 plaquetas
- ▶ La incidencia de hemorragia intracraneana (HIC) en niños es 0,1 – 0,5%.
- ▶ **No** es posible predecir que niño presentará HIC
- ▶ HIC no se relaciona con sangramiento mucocutáneo
- ▶ Aumentan el riesgo de HIC:
 - TEC
 - Medicamentos que alteren la función plaquetaria

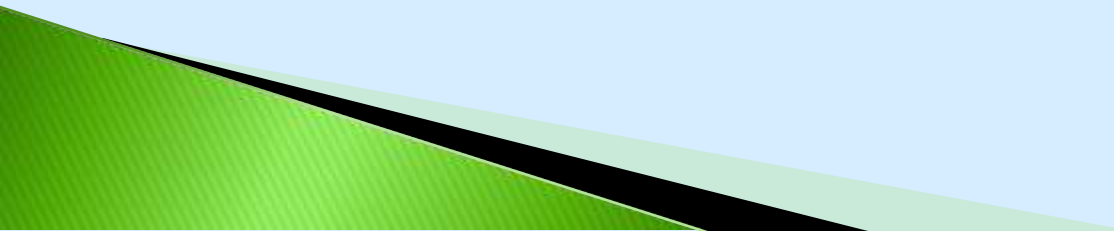
Generalidades

- No usar medicamentos que alteran función plaquetaria (ácido acetilsalicílico y AINEs).
- Restringir actividades competitivas o de alto riesgo o alto impacto en períodos de trombocitopenia severa.
- Uso de anovulatorios y antifibrinolíticos (ácido tranexámico).
- Informarles a los padres y paciente la vulnerabilidad a sangramiento con trauma leve.

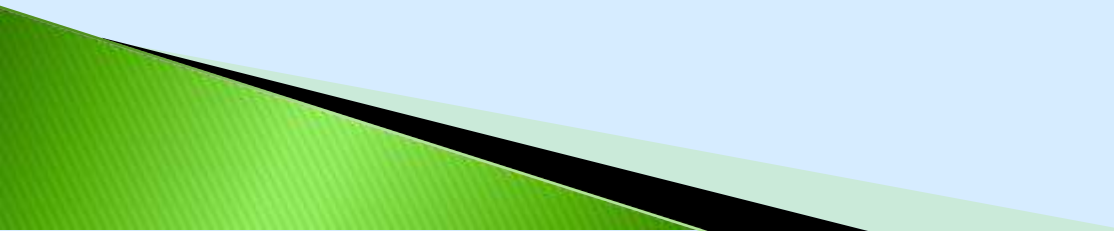
Hematol Oncol Clin N Am 24 (2010) 249-273

BLOOD, 14 JANUARY 2010 • VOLUME 115, NUMBER 2

Cuando hospitalizar

- ▶ Al diagnóstico con menos de 20.000 plaquetas y/o sangrado, hasta ser evaluado por hematólogo.
 - ▶ Paciente con sangrado incoercible.
 - ▶ Emergencias–urgencias–trauma.
- 

Situaciones de emergencias

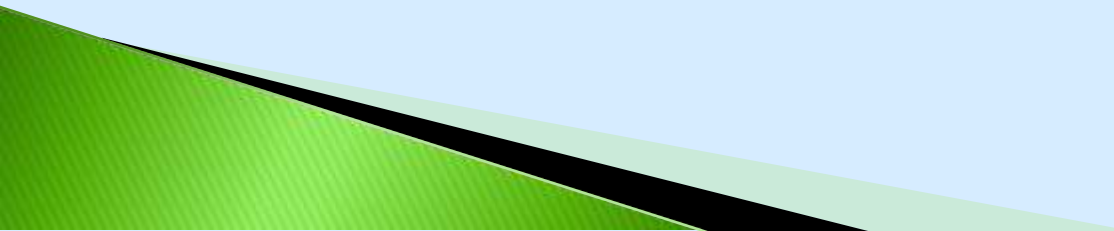
- Sospecha o evidencia de hemorragia intracraneana
 - Hemorragia gastrointestinal o ginecológica con riesgo vital
 - Epistaxis masiva incoercible
 - Hemorragia pulmonar
 - Trauma grave
- 

Tratamiento de emergencias

- Metilprednisolona 30 mg/k/día EV (máx. 1 g/d) por 3 días.
- Gamaglobulina 0.8–1 g/k/d EV Repetir a las 24 horas ante falta de respuesta (máx. 2gr/k).
- Asociar transfusión plaquetas 1U/ cada 5 kilos, cada 8 horas.
- Repetir tratamiento si a las 24 horas no se logra recuento plaquetario $> 50.000 \times \text{mm}^3$

Tratamiento de emergencias

Otras medidas

- Ácido tranexámico 30–50 mg/kg/d
 - Mantener transfusión de plaquetas si no hay respuesta clínica y persiste riesgo vital.
 - Anovulatorios (metrorragia).
 - Medidas locales.
 - Esplenectomía: En circunstancias excepcionales podría ser considerado.
- 

Opciones de tratamiento recomendadas por el consenso

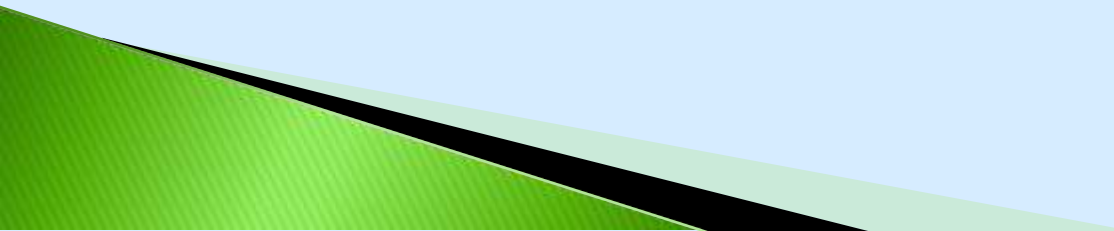
- ▶ **PTI de reciente diagnóstico**
 - Conducta expectante
 - Tratamiento de primera línea
- ▶ **PTI persistente o crónico**
 - Conducta expectante
 - Tratamiento de primera línea
 - Tratamientos opcionales

Tratamiento primera línea

▶ **Corticoides**

- Respuesta 70–80% entre 2 a 7 días
- Prednisona: 2mg/k/día por 2 semanas o 4 mg/k/d por 4 días

▶ **Gamaglobulina EV**

- Respuesta 80% entre 1 a 2 días
 - Dosis: 0.8–1 gr/k en 1 día. Repetir si no hay respuesta a las 24 horas
- 

Tratamientos opcionales (PTI persistente/crónico)

- ✓ Dexametasona oral
- ✓ Altas dosis de metilprednisolona
- ✓ Rituximab
- ✓ Terapias simples o combinadas con:
 - ✓ Azatriopina
 - ✓ Danazol
 - ✓ Ciclosporina A
 - ✓ Corticoides
 - ✓ IgIV
- ✓ Esplenectomía

✓ Cuando fracasa tratamiento o de primera línea
✓ Elección de acuerdo a decisión del clínico

Recomendaciones–Consenso internacional

✓ Dexametasona

- Dosis: 28–40mg/m²/día oral
- Tasa de respuesta: 80% a los 3 días

✓ Alta dosis de metilprednisolona (HDMP)

- Curso 7 días oral: 30mg/kg/día por 3 días, luego 20mg/Kg/día por 4 días
- Tasa respuesta: 60–100% entre 2 y 7 días

Rituximab

- Ac monoclonal dirigido contra Ag CD20+
- Induce rápida depleción de las cell-B (6-12 meses)
- Mecanismo de acción:
 - Destrucción cell-B a través :
 - Unión al Ag de Mb CD20+ → activación del complemento → lisis
 - Citotoxicidad celular dependiente de Ac
 - Bloqueo receptores Fc de los macrófagos → efecto similar a IGIV que explica desaparición Auto-Ac

Esplenectomía

- ▶ Controversial en pediatría.
- ▶ Respuesta entre 70–80% de los niños con PTI crónico.
- ▶ Riesgo de infección severa post esplenectomía.
- ▶ Se reporta riesgo de sepsis 3%.

(Hematol Oncol Clin N Am 24 (2010) 249-273)

Current Opinion in Pediatric 2008,20:8-6

Gracias

