

Púrpuras. Púrpura de Schönlein-Henoch.

Púrpura trombocitopénica idiopática



I. Mongil Ruiz

Hospital de Laredo

Resumen

La púrpura se produce como consecuencia de la extravasación sanguínea a nivel de la piel o de las mucosas, dando lugar a lesiones de pequeño tamaño (petequias) o más grandes (equimosis) que no desaparecen a la vitropresión. Desde el punto de vista etiopatogénico, se produce por alteración de la coagulación (alteración de los factores o de las plaquetas) o por alteración de la pared de los vasos (vasculitis).

La vasculitis o púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) son los dos cuadros más frecuentes de púrpura no infecciosa en la infancia.

La púrpura de Schönlein-Henoch es una vasculitis leucocitoclástica de mecanismo inmunológico, que se manifiesta clínicamente por púrpura palpable de localización, principalmente, en glúteos y extremidades inferiores, artritis, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal y nefritis. Generalmente no precisa tratamiento, si bien, cuando la sintomatología es muy intensa, los corticoides pueden mejorar los síntomas.

La púrpura trombocitopénica idiopática se produce por la aparición de autoanticuerpos contra las plaquetas, que da lugar a una disminución del número de plaquetas en sangre periférica (< de 150.000/ μ l). Clínicamente se manifiesta por púrpura espontánea o ante traumatismos mínimos, asociada, en ocasiones, a hemorragias de otra localización (epistaxis, hemorragia gastrointestinal, menorragia). El tratamiento suscita importantes controversias en el momento actual.

Palabras clave

Púrpura; Vasculitis; Trombocitopenia; Púrpura de Schönlein-Henoch; Púrpura Trombocitopénica Idiopática.

Abstract

PURPURAS. HENOC-SCHÖNLEIN PURPURA. IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Purpura results from the extravasation of blood from the vasculature into the skin or mucous membranes. Therefore, purpuric lesions don't blanch with pressure. Purpuric lesions are traditionally classified as tiny red dots on the skin or mucous membranes ("petechiae") or extensive bruising ("ecchymosis"). The most frequent etiopathogenic mechanisms are coagulation system (coagulation factors or platelets) or vessels wall (vasculitis) disorders.

The two most common presentations of non-infectious purpura in children are vasculitis or Henoch-Schönlein Purpura (HSP) and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP).

Henoch-Schönlein Purpura is an autoimmune leukocytoclastic vasculitis clinically characterized by palpable purpuric lesions, mainly over the buttocks and lower extremities, arthritis, abdominal pain, gastrointestinal bleeding and nephritis. Treatment usually is not required; however, if symptoms are severe, steroids may relieve them.

Idiopathic thrombocytopenic purpura is caused by antiplatelets autoantibodies resulting in a decrease in platelet count (< 150.000/ μ l). Its clinical presentation is purpura that may be spontaneous or induced by minor trauma, often associated with hemorrhage in other locations (epistaxis, gastrointestinal bleeding, menometrorrhagia). Currently, treatment is controversial.

Key words

Purpura; Vasculitis; Thrombocytopenia; Henoch-Schönlein Purpura; Idiopathic thrombocytopenic Purpura.

Pediatr Integral 2004; VIII(5):420-434.

INTRODUCCIÓN

La púrpura se define como la alteración de la coloración de la piel o de las mucosas debido a la extravasación de las células sanguíneas. Las petequias son pequeñas lesiones purpúricas de unos 2 mm de diámetro. Las equimosis son extravasaciones de sangre de mayor tamaño.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la púrpura se produce por alteración de la coagulación, bien de los factores de la coagulación o de las plaquetas, o por afectación de la pared vascular (vasculitis). En la tabla I se expone una clasificación de las vasculitis en niños.

La vasculitis o púrpura de Schönlein-Henoch y la púrpura trombocitopénica idiopática son los dos cuadros que más frecuentemente originan púrpura no infecciosa en la infancia.

PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es la vasculitis más frecuente en la infancia. Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por exantema purpúrico, que afecta, fundamentalmente, a las extremidades inferiores y glúteos, artritis, manifestaciones abdominales y renales. La etiología es desconocida y su patogenia no está completamente dilucidada, pero se sabe que la IgA interviene de forma decisiva en la inmunopatogénesis de este síndrome.

La primera descripción de este cuadro la realizó Haberden en 1801. Schönlein describió la asociación de púrpura y artritis en 1837. Henoch describe las manifestaciones gastrointestinales en 1874 y las manifestaciones renales en 1899.

Epidemiología

La PSH aparece sobrepesado en niños menores de 10 años (90% de los casos). Cuanto menor es la edad, menos intensa es la sintomatología y la posibilidad de secuelas renales disminuye. La PSH se ha asociado con numerosos agentes infecciosos, pero no se ha podido establecer una relación causal con ninguno de ellos.

La incidencia de la púrpura de Schönlein-Henoch es de 10-13/100.000 niños menores de 14 años por año. Aunque puede aparecer en cualquier época de la vida, el 75% de los casos se dan en niños menores de 8 años de edad y el 90% en meno-

res de 10 años. La edad media de aparición de esta enfermedad es de 6 años. En la mayoría de las series clínicas se observa un ligero predominio en varones (1,2:1).

La gravedad y la importancia de las manifestaciones clínicas suele ser diferente en las edades extremas de la vida. Los niños menores de dos años generalmente presentan manifestaciones muy leves, siendo poco frecuente la aparición de nefritis o complicaciones abdominales. En cambio, la PSH en los pacientes adultos es una enfermedad más grave, presentando nefritis un 80-85% e insuficiencia renal un 13% de los casos.

La PSH aparece más frecuentemente en otoño e invierno, y en muchas ocasiones se manifiesta tras una infección respiratoria. Estos hechos han llevado a pensar en la posibilidad de una causa infecciosa de la PSH. Sin embargo, aunque se ha puesto en relación con múltiples agentes infecciosos y medicamentos (Tabla II), no hay pruebas concluyentes al respecto.

Etiopatogenia

El depósito de la IgA en las paredes vasculares y en el mesangio renal es un dato clave en la patogenia de la PSH. Una alteración intrínseca de la IgA1, la subclase más importante de la IgA sérica, puede ser lo que origine el depósito de esta inmunoglobulina y la reacción inflamatoria subsiguiente.

La inmunoglobulina A (IgA) juega un papel fundamental en la patogénesis de la PSH. Esto se desprende de una serie de hechos constatados por varios estudios: más del 60% de los enfermos de PSH tienen aumento de los niveles séricos de IgA; en muchos casos se detecta aumento de células productoras de IgA en sangre periférica, presencia de inmunocomplejos de IgA o factor reumatoide IgA en el suero; y cuando se realizan estudios inmunohistoquímicos se detectan depósitos de IgA en las paredes vasculares y en el mesangio renal.

Hay dos tipos de IgA, la IgA1 y la IgA2. El 80-90% de la IgA sérica es IgA1, mientras la IgA secretora está constituida aproximadamente por igual proporción de ambas subclases de IgA.

La PSH está asociada con anomalías que afectan exclusivamente a la IgA1. Una

Vasculitis primaria

Afectación de vasos grandes, medianos y pequeños

– Arteritis de Takayasu

– Angiitis primaria de sistema nervioso central

Afectación de vasos medianos y pequeños

– Enfermedad de Kawasaki

– Poliarteritis nodosa

– Síndrome de Cogan

Afectando predominantemente a los vasos pequeños

– Púrpura de Schönlein-Henoch

– Vasculitis leucocitoclástica cutánea

– Vasculitis asociada a ANCA

– Granulomatosis de Wegener

– Síndrome de Churg-Strauss

– Poliangeitis microscópica

Vasculitis secundaria

Vasculitis relacionada con infecciones (bacterias, rickettsias, virus)

Vasculitis secundarias a enfermedades del tejido conectivo

Vasculitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal

Enfermedad de Behcet

Vasculitis relacionadas con hipersensibilidad a drogas

Vasculitis relacionadas con enfermedades malignas

Vasculitis urticarial hipocomplementémica

Vasculitis postransplante de órganos

Síndromes pseudovasculíticos (mixoma, endocarditis, síndrome de Sneddon)

ANCA: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilo.

TABLA I.
Clasificación
de las vasculitis
en pediatría

diferencia importante entre ambas subclases de inmunoglobulinas es que la IgA1 presenta una región bisagra que separa los dominios CH1 y CH2 de la cadena pesada de esta inmunoglobulina. Esta región está compuesta por 18 aminoácidos, de los cuales cinco son puntos de glicosilación. La estructura básica de estos últimos está formada por N-acetilglucosamina, unida al aminoácido serina o treonina mediante puentes de oxígeno; usualmente esta cadena se ve ampliada por la unión de galactosa y residuos de ácido siálico. La molécula de IgA2 no presenta esta región bisagra en su cadena pesada y, por lo tanto, no tiene cadenas de oligosacáridos.

Estudios realizados por varios autores han encontrado disminución de ga-

TABLA II.
Antígenos
implicados en la
púrpura de
Schönlein-
Henoch

Infecciones

Infecciones de vías respiratorias altas. Sarampión. Rubeola. Parvovirus B19. *Mycoplasma*. Virus Cocksackie. Toxocara. Amebiasis. *Salmonella*. *Clostridium*. *Morganella morganii*. Estreptococo. Virus de la Parotiditis. Tuberculosis. *Legionella*. *Helicobacter pylori*. Adenovirus

Fármacos

Vancomicina. Ranitidina. Estreptoquinasa. Cefuroxima. Diclofenaco. Enalapril. Captopril

Miscelánea

Leucemias y linfomas. Cáncer de mama. Cáncer de pulmón. Síndromes mielodisplásicos. Enfermedad granulomatosa crónica. Exposición al frío. Hipersensibilidad a alimentos

lactosa y ácido siálico en las cadenas de glicanos de la región bisagra de la molécula de la IgA1 en los enfermos de PSH y nefropatía IgA (enfermedad con importantes semejanzas histológicas e inmunológicas con la PSH). El mecanismo que conduce a esta glicosilación aberrante en estos pacientes es desconocido. Sin embargo, la PSH es comúnmente precedida o acompañada de infecciones respiratorias, y un número importante de estos patógenos víricos o bacterianos producen sialidasa (neuraminidasa). Hasta la fecha no se ha estudiado el papel de la neuraminidasa bacteriana en la patogenia de la PSH, aunque se sabe que está involucrada en la glomerulonefritis postestreptocócica y en algunos casos de síndrome urémico-hemolítico. Otra explicación alternativa de la disminución del ácido siálico, de la región bisagra de la IgA1, es la disminución de la actividad de la sialitranferasa. En este sentido, varios trabajos han demostrado una disminución de la actividad de la sialitransferasa en las células B productoras de IgA, tras ser expuestas a ciertas interleuquinas (IL-4 y IL-5).

Cualquiera que sea el mecanismo, la disminución del ácido siálico, con o sin disminución del contenido de galactosa, puede tener importantes consecuencias para la molécula de IgA1, y puede explicar muchos de los datos histológicos e inmunológicos de la PSH. La IgA1 deficiente en ácido siálico o galactosa presenta tendencia a formar agregados que dan lugar a complejos macromolecula-

res. Además, la región bisagra deficiente en ácido siálico o galactosa interactúa con anticuerpos IgG antiglicanos y forman complejos IgA-IgG. Por otra parte, Nikolova ha informado que la ausencia de ácido siálico en la IgA1 es el factor crítico para activar la vía alternativa del complemento. Hiki y col han demostrado que la IgA1 sin ácido siálico tiene tendencia a depositarse en el riñón.

Una nueva línea de investigación ha demostrado que las células mesangiales pueden expresar receptores específicos para la IgA1. La unión de la IgA1 a estos receptores da lugar a la proliferación de las células mesangiales, producción de matriz extracelular y elaboración de citocinas proinflamatorias, que pueden explicar algunos de los hallazgos histopatológicos de la nefritis de la PSH y de la nefropatía por IgA. Los receptores involucrados son, fundamentalmente, dos: el receptor asialoglicoproteico (ASGPR) y el receptor Fc alfa. El ASGPR mesangial es igual que el ASGPR hepático que liga la IgA1 sin ácido siálico para metabolizarla. Ambos receptores aumentan significativamente su unión a la IgA1 cuando ésta se encuentra con escasez de ácido siálico.

En consecuencia, las alteraciones de la IgA1 favorecerían el depósito de esta inmunoglobulina en los vasos y en el riñón, lo que, a su vez, activaría el sistema complemento y la liberación de factores inflamatorios que dan lugar a las lesiones histológicas características de este síndrome.

Todos estos datos son hallazgos preliminares. Son necesarios más trabajos en el área de la glicosilación de la IgA y en el de la interacción IgA1-receptor para alcanzar un mejor conocimiento de la patogénesis de la PSH.

Aunque hay pruebas histológicas de que la activación del complemento juega un importante papel en la patogénesis de la PSH (depósitos de C3 y properdina en el mesangio renal de pacientes con PSH y nefritis), las pruebas serológicas de activación del complemento (C3 y CH50), salvo algunas excepciones, son normales en la mayoría de los pacientes.

Los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos IgG (ANCA IgG), que tienen un papel fundamental en las vasculitis que pueden tener una sintomatología ini-

cial similar a la PSH (granulomatosis de Wegener y poliangitis microscópica), no tienen ningún papel en la PSH. Algo similar ocurre con los ANCA IgA, aunque estos últimos se han encontrado en algunos casos de PSH en adultos.

Algunos estudios han puesto en relación la susceptibilidad a sufrir esta enfermedad, o la intensidad de la misma, con ciertos factores genéticos (deleción del gen del componente C4 del sistema complemento, polimorfismos del antagonista del receptor IL-1, o con ciertos antígenos del Sistema de Histocompatibilidad Leucocitario). Sin embargo, otros trabajos no han podido confirmar estos datos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la PSH son una púrpura palpable de localización preferente en glúteos y extremidades inferiores, más alguno de los siguientes: artritis, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal y hematuria.

La manifestación principal y condición "sine qua non" de la PSH es la púrpura cutánea. Son lesiones palpables de 2-10 mm, de color rojo-violáceo, que se concentran característicamente en los glúteos y las extremidades inferiores, aunque, en ocasiones, pueden afectar a los brazos y la cara, y rara vez al tronco. A veces, van precedidas (menos de 24 horas) de lesiones maculares o de urticaria. La púrpura está influenciada por la presión de la gravedad; de tal forma que, se resuelve más rápidamente con el reposo en la cama y reaparece cuando se reanuda la deambulación. Las lesiones necróticas o bullosas, que son relativamente frecuentes en los adultos, son excepcionales en los niños.

Generalmente, la púrpura precede o coincide con la aparición de otros síntomas o signos de este cuadro, lo que facilita el diagnóstico clínico. Pero hay que tener en cuenta que, en un 25-40% de los casos, la aparición de la púrpura se retrasa, lo que dificulta el diagnóstico.

La segunda manifestación clínica más frecuente es la artritis, que aparece en el 75% de los pacientes. Afecta, sobre todo, a la articulación del tobillo y la rodilla, más rara vez afecta a las articulacio-

nes de la extremidad superior. Posiblemente, la sintomatología articular depende más de la inflamación del tejido blando periarticular que de la afectación intrarticular; si bien, este aspecto se conoce escasamente, ya que en pocas ocasiones se realiza la extracción de líquido articular o biopsia sinovial. La afectación articular es autolimitada y no es deformante.

Las manifestaciones gastrointestinales aparecen en un 50-65% de los pacientes. El dolor abdominal cólico, los vómitos y la hemorragia gastrointestinal son los síntomas más frecuentes. La hemorragia gastrointestinal en la mayor parte de los casos es oculta, pero en ocasiones puede ser macroscópica en forma de melena, rectorragia o, menos frecuentemente, en forma de hematemesis. Un 2% de los casos pueden presentar hemorragia gastrointestinal masiva.

Los síntomas gastrointestinales se deben al edema de la pared intestinal y a la hemorragia propia de la vasculitis. Cuando estas lesiones son muy intensas pueden dar lugar a infarto intestinal y perforación, que puede afectar a cualquier porción del intestino, aunque el yeyuno y el ileon son las localizaciones más frecuentes.

Una complicación rara pero muy seria es la invaginación intestinal, que aparece en 1-5% de los pacientes. Al contrario de lo que ocurre en la invaginación idiopática del lactante, en la que la localización es ileocólica, en la invaginación intestinal de la PSH la localización es ileoileal en el 70% de los casos e ileocólica en el 30% restante.

Hay que tener en cuenta que en un 15-20% de los pacientes el dolor abdominal puede preceder a la púrpura, lo que puede dificultar el diagnóstico, que incluso, en ocasiones, ha dado lugar a una laparotomía exploradora.

Las manifestaciones renales, en forma de nefritis, aparecen en un 20-50% de los niños con PSH, según las diferentes series. Al contrario que la artritis o el dolor abdominal, es extraordinariamente raro que la nefritis preceda a la aparición de la púrpura. Antes al contrario, no es raro que la aparición de la nefritis pueda retrasarse semanas, e incluso meses, respecto al comienzo de la púrpura. Aproximadamente, en el 80% de los niños que

presentan nefritis aparece en las primeras 4 semanas y en el 95% en los primeros 3 meses. Es decir, pasados los 3 primeros meses tras el comienzo de los síntomas, es muy raro que aparezcan síntomas de nefritis.

El signo fundamental de la nefritis en la PSH es la hematuria. Mientras la hematuria microscópica es constante, en un 20-40% de los casos de nefritis aparece hematuria macroscópica. La proteinuria aparece en dos tercios de los niños con hematuria; la proteinuria sin hematuria es excepcional. Un síndrome nefrótico aparece en un 5%, teniendo, su presencia, importantes connotaciones sobre el pronóstico. Un síndrome nefrítico grave (hematuria con o sin proteinuria, con elevación de urea o creatinina, oliguria o hipertensión) es también poco frecuente.

La nefritis es la única manifestación de PSH que puede hacerse crónica. Aproximadamente en un 30-50% de los pacientes, los síntomas o signos de afectación renal persisten tras un seguimiento a largo plazo, pero, afortunadamente, sólo un 1% de pacientes evolucionan a enfermedad renal terminal.

Otra manifestación menos frecuente o complicación es la orquitis, que puede ser difícil de diferenciar de la torsión testicular, que excepcionalmente también ha sido comunicada en este proceso. En la tabla III, se exponen las complicaciones infrecuentes que pueden aparecer en la PSH.

Los datos de laboratorio en la PSH son inespecíficos. El hemograma es normal o presenta moderada leucocitosis. Las plaquetas, por definición, son normales. El tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina activado son normales. Hasta en una 50% de los pacientes tienen disminución del nivel del factor XIII (factor estabilizador de la fibrina). Algunos estudios han relacionado la disminución del factor XIII con la presencia de dolor abdominal y hemorragia gastrointestinal.

Algunos estudios encuentran signos de activación sérica del sistema del complemento por la vía alternativa (disminución de CH 50 y Properdina), pero otros estudios no han podido confirmar estos hallazgos. En la práctica, en la mayor parte de los niños con PSH no hay signos de activación del complemento.

TABLA III.
Complicaciones
infrecuentes
de la PSH

Cutáneas
Lesiones bullosas
Musculoesqueléticas
Miositis
Genitourinarias
Orquitis
Cistitis hemorrágica
Obstrucción uretral
Gastrointestinal
Invaginación intestinal
Enteropatía pierde proteínas
Pancreatitis
Colecistitis
Infarto intestinal
Perforación intestinal
Estenosis intestinal
Obstrucción duodenal
Colitis pseudomembranosa
Neurológicas
Convulsiones
Afasia
Paresia
Ceguera cortical
Corea
Ataxia
Neuropatía de pares craneales
Síndrome de Guillain-Barré
Pulmonares
Hemorragia pulmonar
Otras complicaciones
Carditis
Uveítis anterior
Epiescleritis

Otros datos, como anticuerpos anti-núcleo (ANA), factor reumatoide, ANCA IgG y ANCA IgA, son negativos en la gran mayoría de los casos.

Desde el punto de vista histológico, la PSH es una vasculitis leucocitoclástica que afecta a los pequeños vasos (arteriolas, vénulas y capilares). El hallazgo más característico es la infiltración de neutrófilos de los pequeños vasos de la dermis, con frecuente fragmentación del núcleo de los mismos. Estudios mediante inmunofluorescencia muestran depósitos granulares de IgA y, en menores cantidades, C3 y fibrina en la pared de los vasos. Estos datos son más llamativos en la biopsia obtenida de las lesiones purpúricas, pero también se observan en muestras de piel macroscópicamente normal.

En los riñones, las alteraciones histológicas varían desde cambios mínimos a proliferación mesangial focal o difusa

TABLA IV.
Clasificación
morfológica
de las nefritis
de la PSH

- I. Anomalías glomerulares mínimas
- II. Proliferación mesangial pura
 - a. Focal
 - b. Difusa
- III. Formas en media luna/lesiones segmentarias < 50%
- IV. Formas en media luna/lesiones segmentarias 50-75%
- V. Formas en media luna/lesiones segmentarias > 75%
- VI. Glomerulonefritis membranoproliferativa

que se pueden acompañar de formación de semilunas en extensión variable. En el estudio mediante inmunofluorescencia, los hallazgos característicos son los depósitos mesangiales difusos de IgA; en ocasiones, también se encuentran C3 y properdina (en la tabla IV se muestra la clasificación morfológica de la nefritis de la PSH).

Evolución y pronóstico

La PSH es una enfermedad autolimitada en la mayor parte de los casos. La nefritis es la única manifestación que se puede hacer crónica (30-40%), sin embargo sólo el 1% progresa a enfermedad renal terminal.

La PSH es, en general, una enfermedad autolimitada, cuya duración tiene un promedio de 4 semanas. Sin embargo, un 15-40% de los niños presentan recaídas que en la mayor parte de los casos se resuelven en un período de 4 meses. Las recaídas son más frecuentes en los pacientes que presentan secuelas renales a largo plazo.

Como se ha comentado, la nefritis en la única manifestación que se puede hacer crónica en los niños afectados de PSH. Aproximadamente 30-50% de los niños que desarrollan nefritis presentan anomalías urinarias en el seguimiento a largo plazo, pero, afortunadamente, sólo el 1% progresan hasta una insuficiencia renal terminal.

Numerosos estudios han intentado correlacionar la sintomatología inicial de la enfermedad con el grado de afectación renal y el pronóstico. En general, los pacientes con hematuria sin proteinuria o proteinuria leve, tienen un buen pronóstico. En cambio, los pacientes en los que a la nefritis se asocia síndrome nefrótico,

hasta el 50% pueden desarrollar insuficiencia renal. No obstante, aunque la sintomatología inicial puede ser útil, no es un indicador preciso del pronóstico.

La gravedad de la lesión renal, y el posible resultado final, se correlaciona más estrechamente con los cambios histopatológicos en la biopsia renal (Tabla IV). Un mal pronóstico (es decir, presencia de proteinuria importante, hipertensión, insuficiencia renal o insuficiencia renal terminal) se asocia con la presencia de semilunas afectando a más del 50% de los glomérulos.

Independientemente de la forma de presentación de la enfermedad o, en su caso, del resultado de la biopsia renal, todos los pacientes con PSH que desarrollan nefritis precisan un seguimiento prolongado, ya que algunos pacientes pueden desarrollar deterioro de la función renal, incluso años después. A este respecto, es importante señalar que Goldstein y cols. informan de que 16 de 44 mujeres embarazadas (36%) que habían sufrido PSH en la infancia, presentan proteinuria e hipertensión durante el embarazo.

El manejo clínico del niño con PSH podría ser el siguiente: en el momento de la presentación de la enfermedad se realizará analítica de orina, determinación de creatinina plasmática y medición de la tensión arterial. Mientras la enfermedad permanezca activa, se realizará analítica de orina, al menos, cada 7 días. Si durante este período no aparecen datos de nefritis, el estudio de la orina se hará una vez al mes durante 3 meses. Si durante este tiempo el estudio es normal no precisa más seguimiento. En caso de presentar recaída, se realizará estudio de orina similar al descrito.

En los pacientes que desarrollan nefritis, se debe medir la creatinina plasmática y la tensión arterial de forma periódica, hasta que la nefritis se haya resuelto. En las mujeres embarazadas con antecedentes de PSH durante la infancia, se debe hacer un seguimiento minucioso de la tensión arterial y de la excreción de proteínas en la orina durante todo el embarazo.

Los pacientes con síndrome nefrítico importante, es decir, con hipertensión o insuficiencia renal, o bien asociado a síndrome nefrótico, son candidatos a biopsia renal para realizar un pronóstico más pre-

ciso. No hay acuerdo entre los diferentes autores sobre la realización de biopsia en los pacientes con signos de nefritis leve o moderada prolongada (en el algoritmo 1 se resume el seguimiento del niño con PSH).

Diagnóstico

El diagnóstico de la PSH se basa en los datos clínicos. Excepcionalmente hay que recurrir al estudio histológico para establecerlo.

El diagnóstico de la PSH en el niño es clínico. Es relativamente fácil en la forma de presentación clásica. Según los criterios del Colegio Americano de Reumatólogos, la presencia de una púrpura palpable, no trombocitopénica, de distribución, fundamentalmente, en extremidades inferiores, en un enfermo de edad inferior a 20 años, junto con uno de los siguientes signos o síntomas: artritis, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal o hematuria (macroscópica o microscópica), definen el diagnóstico de la PSH. En el caso de presentación atípica o evolución no habitual, habría que recurrir al estudio histopatológico, mediante la constatación de vasculitis leucocitoclástica y los depósitos de inmunocomplejos de IgA.

En ocasiones, es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otro tipo de púrpuras, de causa hematológica, infecciosa o bien de otro tipo de vasculitis. En general, un examen clínico y biológico riguroso nos permite realizar el diagnóstico sin dificultad.

Tratamiento

La PSH no precisa ningún tipo de tratamiento en la mayor parte de los casos. Cuando las manifestaciones articulares o abdominales son muy intensas, los corticoides mejoran los síntomas. En caso de nefritis grave, los corticoides a grandes dosis y los inmunosupresores, posiblemente, disminuyan la progresión de la enfermedad y las secuelas renales.

La PSH en muchas ocasiones no precisa ningún tratamiento más que observación y seguimiento clínico. Así ocurre en los casos que se presentan con sintomatología moderada, sin afectación renal o cuando ésta es leve (hematuria microscópica con proteinuria leve o sin ella).

Hasta la fecha no hay ensayos clínicos prospectivos y controlados sobre el uso de corticoides en el tratamiento de la PSH. Sin embargo, hay abundante experiencia clínica y estudios retrospectivos que indican que los corticoides (prednisona 1-2 mg/kg/d) pueden ser efectivos en el tratamiento del dolor abdominal y de la artritis. En cambio, no tienen ningún efecto sobre la púrpura y no modifican la duración del proceso o la aparición y frecuencia de las recidivas.

Cuando hay nefritis grave (con insuficiencia renal, síndrome nefrótico o más de 50% de los glomérulos con semilunas en la biopsia renal) el tratamiento es controvertido. Algunos autores creen que no hay un tratamiento efectivo, mientras que otros apoyan el tratamiento con corticoides, asociados o no a inmunosupresores, para prevenir la nefropatía crónica y mejorar los resultados finales.

Niaudet y col realizan un estudio prospectivo, aunque no controlado, en niños con nefritis grave (síndrome nefrótico y > de 50% de semilunas) y encuentran que megadosis de metilprednisolona intravenosa seguida de corticoides orales mejora la nefritis y previene la progresión de la enfermedad renal. Asimismo, hay varios estudios retrospectivos que indican la mejoría de la lesiones renales y/o la disminución del progreso de la mismas, mediante la asociación de corticoides y azatioprina o ciclofosfamida.

Otros tratamientos, como la plasmaféresis o la administración de inmunoglobulinas intravenosas no superaran la categoría de tratamientos anecdóticos, que precisan de más estudios para poder ser recomendados. También son necesarios más estudios para comprobar la eficacia de la administración de factor XIII en el tratamiento del dolor abdominal y de la hemorragia gastrointestinal en la PSH.

EDEMA HEMORRÁGICO AGUDO DE LA INFANCIA

Es un cuadro que aparece en lactantes y se caracteriza clínicamente por la aparición de placas purpúricas en las mejillas y en las extremidades, con edema doloroso de manos y pies.

No podemos acabar este capítulo sin realizar unos breves comentarios sobre el

edema hemorrágico agudo de la infancia (EHA). Esta enfermedad fue descrita por Snow en 1913. También se conoce con el nombre de enfermedad de Finkelstein, quien en 1938 le asignó el nombre EHA.

Es una vasculitis leucocitoclástica que aparece en niños menores de 2 años. El signo clínico fundamental es la aparición de unas placas purpúricas grandes en forma de medallón que se localizan en la cara y extremidades, con escasa afectación del tronco. Esto se asocia a edema doloroso de las manos y de los pies. La afectación gastrointestinal y renal es excepcional. Es un proceso autolimitado que únicamente precisa tratamiento sintomático.

Algunos autores opinan que se trata de enfermedades distintas, mientras otros creen que se trata de la misma enfermedad que se manifiesta de forma diferente, y mucho más leve, debido a la edad en que aparece. Los primeros argumentan que existen importantes diferencias entre las dos entidades: la edad de presentación; el tamaño, el aspecto y la distribución de las lesiones dermatológicas; la falta de afectación renal o gastrointestinal y la rareza de la recaídas. Además, desde el punto de vista histológico, aunque ambos cuadros presentan vasculitis leucocitoclástica, los depósitos de IgA en las paredes vasculares son constantes en la PSH, y sólo aparecen en el 30% de los casos de EHA.

Los autores que piensan que se trata de la misma enfermedad creen que las diferencias clínicas son determinadas por la edad. En este sentido, hay que tener en cuenta que existe una inmadurez importante de las células plasmáticas productoras de IgA al nacimiento y que su maduración completa no se alcanza hasta los 5 años de edad. Además, la concentración de la IgA sérica a los 12 y 24 meses es el 19 y el 25% respectivamente en relación a la concentración en los adultos.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es un trastorno hemorrágico que se produce por disminución del número de plaquetas (< 150.000/ μ l), debido a una disminución de la vida media de las mis-

mas y que no obedece a ninguna otra causa conocida. La incidencia en la edad pediátrica es de 5 casos por 100.000 habitantes/año. La edad en la que se diagnostica el mayor número de casos es entre los 2 y los 10 años de edad. Habitualmente, es una enfermedad autolimitada que desaparece en pocas semanas o meses y de buen pronóstico. Convencionalmente, se ha establecido que cuando persiste más de 6 meses es una PTI crónica (20-30% de los casos en la edad pediátrica).

Fisiopatología

La aparición de autoanticuerpos contra antígenos glicoproteicos específicos de las plaquetas da lugar a que las plaquetas revestidas con estos anticuerpos sean retiradas de la circulación, con la consiguiente disminución del número de ellas.

La plaquetas son un elemento fundamental en el sistema de la coagulación, interviniendo en las primeras fases de la formación del trombo, adhiriéndose al endotelio de un vaso sanguíneo lesionado y donando los fosfolípidos de su membrana para la activación de los factores de la coagulación.

Las plaquetas se forman en la médula ósea mediante la fragmentación del citoplasma de una célula gigante, llamada megacariocito. Recientemente, se ha descubierto la trombopoyetina, que es el factor estimulante principal del desarrollo de los megacariocitos y de la producción de plaquetas. La vida media de las plaquetas es de 10 días, siendo retiradas de la circulación por los macrófagos del sistema retículo endotelial.

En la PTI se produce una disminución muy importante de la vida media de las plaquetas, dando lugar a una disminución de su número en sangre periférica, que origina las manifestaciones hemorrágicas de esta enfermedad. Desde hace tiempo, se sabe que esta enfermedad se produce por la aparición de anticuerpos mono y policlonales dirigidos contra varios complejos glicoproteicos de la membrana de las plaquetas. Estos anticuerpos son, predominantemente, de tipo IgG, pero también se han descrito de tipo IgM e IgA. Las plaquetas recubiertas por estos an-

ticuerpos son retiradas de la circulación por la unión a los receptores Fc expresados en la superficie de los macrófagos tisulares. Posteriormente, son internalizadas y destruidas por estas células, sobre todo a nivel del bazo y el hígado. En la PTI es característica la aparición de autoanticuerpos contra varios complejos antigénicos de la membrana de las plaquetas. Se han descubierto anticuerpos contra los complejos glicoproteicos IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, IV y V, entre otros. Hay indicios de que la destrucción de las plaquetas por los macrófagos (células presentadoras de antígeno) origina la estimulación de clones de células T helper, fundamentalmente Th1, que, a su vez, incrementa la producción de autoanticuerpos.

No se conoce la causa que origina esta disregulación inmunitaria que da lugar a la aparición de autoanticuerpos contra las plaquetas. El 65% de los niños con PTI tienen el antecedente reciente de infección por virus (en algunos casos se han identificado virus específicos, como la varicela, virus Ebstein-Barr, parvovirus B 19 o de la gripe). Algunos autores han planteado que la similitud antigénica entre estos virus y los antígenos plaquetarios pudiera desencadenar, en un organismo constitucionalmente predispuesto, un proceso autoinmunitario similar a la diabetes tipo 1, aunque hasta el momento no se ha descrito una relación entre la PTI y el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I o II.

Manifestaciones clínicas e historia natural de la enfermedad

Los signos clínicos de la PTI son la púrpura generalizada, espontánea o ante traumatismos mínimos, asociada, en ocasiones, a otras manifestaciones hemorrágicas: epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria o menorragia.

La PTI, generalmente, aparece en niños sanos que de forma brusca presenta manifestaciones hemorrágicas cutáneas (púrpura): petequias y equimosis espontáneas o con traumatismos mínimos. En ocasiones, se asocian hemorragias de las mucosas: epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria o menorragia en niñas. Generalmente, las hemorragias son leves, a pesar de que la mayoría de los pacien-

tes presentan inicialmente un número de plaquetas inferior a 20.000/ μ l (posiblemente debido a un aumento relativo de plaquetas reticuladas, plaquetas jóvenes ricas en RNA, con gran actividad en la coagulación). Raras veces aparecen hemorragias importantes o graves (concentración de hemoglobina < a 10 g/l o disminución de la hemoglobina en 2 g/l o bien que requiere transfusión). Estas hemorragias importantes son poco frecuentes, 3-4% de los casos, y se producen casi siempre con cifras de plaquetas inferiores a 10.000-20.000/ μ l. Hemorragias de riesgo vital, como la hemorragia intracraneal, son muy infrecuentes. Estudios prospectivos publicados hace unos meses indican una frecuencia entre 0,1-0,3%, lejos de 1-2% de estudios anteriores basados en series hospitalarias y estudios retrospectivos.

Por definición, los niños con PTI no presentan otros síntomas o signos de enfermedades subyacentes, como infección VIH, lupus, déficit inmunitarios, enfermedades malignas o anomalías asociadas a trombocitopenias congénitas.

Independientemente del tratamiento, en la mayoría de los casos se produce una recuperación del número de plaquetas (> 150.000/ μ l) en el curso de unas pocas semanas o meses. En un 20-30% de los niños, la trombocitopenia se mantiene más allá de los 6 meses (PTI crónica). Un estudio, publicado recientemente, del Grupo Intercontinental para el estudio de la PTI en la Infancia (ICIS), ha mostrado como el comportamiento de la enfermedad varía según la edad. Estudian 2.540 niños con PTI que dividen en tres grupos, grupo 1: niños de 3 meses a 1 año de edad, grupo 2: de 1 a 10 años de edad y grupo 3: > de 10 años. La PTI crónica es significativamente menos frecuentemente en lactantes que en niños de mayor edad ($P < 0,0001$): en el grupo 1, el 23,1%; en el grupo 2, el 28,1% y en el grupo 3, el 47,35. No hay diferencias significativas en el número inicial de plaquetas en los lactantes (grupo 1) que desarrollaron PTI crónica y los que no la desarrollaron. En cambio, en los niños mayores (grupos 2 y 3) el número de plaquetas inicial fue significativamente mayor en los que presentaron PTI crónica comparados con los que desarrollaron PTI aguda ($P < 0,0001$). En este estudio, apareció hemorragia intra-

craneal en 3 de 1.742 niños que fueron seguidos durante 6 meses (0,17%).

Otra publicación reciente, del Grupo de estudio de la PTI de los Países Nórdicos, estudia una cohorte no seleccionada de 501 niños menores de 15 años diagnosticados de PTI. En el momento de realizar el diagnóstico, el 85% tienen un número de plaquetas < de 20.000/ μ l (59% < de 10.000/mcl). Sin embargo, la presencia de hemorragias clínicamente significativas (que precisaron transfusión) es infrecuente (3%) y ningún paciente presentó hemorragia intracraneal. Se realiza seguimiento de 409 niños (82%), presentando PTI crónica (> 6 meses) 101 niños (25%) y PTI aguda 308 niños (75%). En estos últimos, la enfermedad dura menos de un mes en el 66,9%; de 1 a 3 meses en el 23,4% y entre 3 y 6 meses en el 9,7%. La PTI crónica es significativamente más frecuente en niñas de 6 a 14 años y en niños con comienzo insidioso. El estudio de eventos hemorrágicos o de cualquier otro tipo que requiere atención médica durante la evolución de la enfermedad, indica que en la PTI aguda el 89,9% de los niños no presenta ninguno de estos eventos. El 10,1% presenta uno o más eventos hemorrágicos. El número total de eventos es 42, con una proporción de eventos por paciente de 0,14. En la PTI crónica el 50% de los pacientes presentan un evento hemorrágico o más, con un número total de 127 eventos y una proporción de 1,25 por paciente. La mayoría de los eventos hemorrágicos suceden durante los períodos de riesgo (plaquetas inferior a 20.000/ μ l).

El estudio de los llamados períodos de riesgo (plaquetas < de 20.000/ μ l), durante los cuales suele ocurrir la mayoría de episodios hemorrágicos, pueden ser más importante que la duración de la enfermedad. En este estudio, obtienen los siguientes resultados: en el 75% de los casos, estos períodos duran menos de 1 mes, y persiste más de 6 meses en el 10% de los niños. Si se considera exclusivamente los casos de PTI aguda, en el 92% de los casos el período de riesgo dura menos de 1 mes.

La conclusión de los autores es que la PTI suele tener una evolución corta y sin incidencias graves en la mayoría de los niños, que la morbilidad es escasa, incluso en los niños con trombocitopenia

prolongada e intensa, y que los episodios de hemorragia graves son raros.

Diagnóstico

El diagnóstico de la PTI es por exclusión de otras causas de trombocitopenia. El recuento de hematíes (salvo hemorragia importante) y leucocitos es normal. El examen de la extensión sanguínea es normal.

El diagnóstico de la PTI es por exclusión de otras causas de trombocitopenia. Es necesario realizar una historia clínica detallada y exploración física minuciosa (Tabla V), junto con un recuento de las células sanguíneas y examen de una extensión de sangre periférica por un hematólogo experto.

El cuadro característico es un niño sano que en un corto período de tiempo, de 24 a 48 horas, presenta petequias y equimosis y, menos frecuentemente, hemorragias en otra localización. El niño se encuentra bien y sin manifestaciones de infección aguda. El número de plaquetas suele ser inferior a 20.000/ μ l y el estudio de la extensión sanguínea es compatible con PTI (Tabla VI).

En los neonatos y lactantes pequeños es necesario descartar trombocitopenia aloinmune y PTI en la madre. Las trombocitopenias congénitas pueden remedar la PTI, por lo que hay que indagar sobre trastornos de las plaquetas en la familia, así como anomalías asociadas a las trombocitopenias congénitas (déficit inmunitario, talla corta, anomalías óseas, etc.). Se debe preguntar por la ingesta reciente de medicamentos (penicilina, sulfonamidas y quinidina) que pueden originar trombocitopenia inmune de origen farmacológico, cuyo cuadro clínico es igual al de la PTI aguda. En caso de existir factores de riesgo, se debe investigar el VIH, ya que la trombocitopenia es una de las manifestaciones hematológicas más frecuentes en esta infección.

En el niño con PTI, salvo la púrpura y otras manifestaciones de sangrado, la exploración suele ser normal. Para descartar trombocitopenia de otra causa es muy útil una exploración general completa: la presencia de hepatoesplenomegalia y adenopatías sugiere la existencia de leucemia o cáncer linfático; la talla corta

Historia clínica

- Manifestaciones hemorrágicas
 - Tipo de hemorragia
 - Gravedad de la hemorragia
 - Duración de la hemorragia
- Antecedentes recientes (< 6 semanas) de infección vírica o contacto con varicela; antecedentes de infecciones graves o recurrentes que sugieran inmunodeficiencias; síntomas de enfermedades autoinmunes
- Vacunación con virus vivos en las últimas semanas
- Medicación: heparina, quinina/quinidina y sulfonamidas que pueden producir trombocitopenia, o aspirina que puede exacerbar las manifestaciones hemorrágicas
- Factores de riesgo de infección por VIH
- Historia familiar de trombocitopenia
- Otras alteraciones de la coagulación que pudieran incrementar el riesgo de hemorragia
- Práctica de deportes o actividades de riesgo físico

Exploración física

- Hemorragias
 - Tipo de hemorragia (incluyendo hemorragia retiniana)
 - Intensidad de la hemorragia
- Palpación de bazo, hígado y ganglios linfáticos
- Signos que indiquen infección
- Existencia de signos dismórficos que sugieran trombocitopenias congénitas, incluyendo anomalías óseas e hipoacusias

Síndromes congénitos que deben excluirse

- Síndrome de Fanconi
- Trombocitopenia-aplasia de radio
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Síndrome de Alpor y sus variantes
- Síndrome de Bernard-Soulier
- Anomalia de May-Hegglin
- Trombocitopenia hereditaria

Datos que apoyan el diagnóstico de PTI

1. Trombocitopenia. Tamaño de las plaquetas normal o algo más grandes (ausencia de plaquetas gigantes, de tamaño similar a los hematíes)
2. Morfología de los hematíes normal
3. Morfología de la serie blanca normal

Datos que no apoyan el diagnóstico de PTI

1. Predominio de plaquetas gigantes
2. Serie roja: presencia de poikilocitosis, anisocitosis o policromatofilia (que no sea como respuesta al sangrado), hematíes nucleados o macrocitosis
3. Serie blanca: leucocitosis o leucopenia, con células inmaduras o anormales (aunque una linfocitosis atípica y eosinofilia es frecuente en los niños con PTI)

y anomalías óseas, anemia de Fanconi o aplasia de radio y trombocitopenia y la presencia de eritemas, dolores osteoarticulares, fiebre y síntomas constitucionales puede indicar cáncer o enfermedades del colágeno como el lupus.

En el caso de PTI típica no es necesario realizar examen de la médula ósea. Cuando la presentación no es característica, hay que descartar otros procesos. En estos ca-

sos, se debe estudiar la médula ósea para descartar procesos infiltrativos o insuficiencia medular. Muchos autores creen necesario el estudio de la médula ósea si se va a realizar tratamiento con corticoides, por la posibilidad de que éstos enmascaren una leucemia o aplasia medular.

El estudio de anticuerpos contra las plaquetas (PAIgG), con aceptable sensibilidad pero muy poca especificidad, es

TABLA V. Datos fundamentales en la historia y exploración física en niños con sospecha de PTI

TABLA VI. Estudio de la extensión sanguínea en la PTI

de escasa utilidad clínica por el momento. Algo similar ocurre con la determinación de los niveles plasmáticos de trombotetina o el estudio del número de plaquetas reticuladas (plaquetas jóvenes con gran contenido de RNA).

Otros datos que deben determinarse, en casos seleccionados, son: anticuerpos antinúcleo (ANA), test de Coombs directo, volumen medio de la plaquetas y recuento de reticulocitos.

En el algoritmo 2, se expone el diagnóstico de la trombocitopenia.

Tratamiento

Hay numerosos ensayos clínicos aleatorios que demuestran que la administración de corticoides, inmunoglobulina intravenosa o inmunoglobulina anti-D aumenta rápidamente el número de plaquetas, pero no sabemos si estos tratamientos disminuyen la morbilidad y la mortalidad.

El tratamiento de la PTI suscita importantes controversias entre los hematólogos de todo el mundo. Mientras unos abogan por un tratamiento farmacológico para conseguir un aumento del número de plaquetas por encima de "un dintel de seguridad", otros adoptan una conducta expectante, sin tratamiento farmacológico, a no ser que aparezcan manifestaciones hemorrágicas importantes. Esta controversia se produce como consecuencia de que, aunque se sabe que en los niños tratados aumenta más rápidamente el número de plaquetas que en los no tratados, no hay pruebas de que el tratamiento mejore los resultados clínicos y, por tanto, reduzca la morbilidad y la mortalidad.

Estrategia o actitud expectante

Esta estrategia es recomendada por muchos autores y forma parte de las guías clínicas o directrices del tratamiento de la PTI en Gran Bretaña (*British Committee for Standards in Haematology Task Force*). Sus argumentos son que más del 80% de niños con PTI aguda no tienen hemorragias significativas y sólo el 3-4% tienen hemorragias importantes, como epistaxis grave o hemorragias gastrointestinales. Por otra parte, las hemorragias de riesgo vital, como la hemorragia intracraneal, son muy raras e imposibles de predecir, y algu-

nas de ellas han aparecido en niños que habían recibido tratamiento previamente.

Los pacientes que no presentan hemorragias de las mucosas o éstas son leves, e independientemente del número de plaquetas, son tratados de forma expectante, con vigilancia clínica y sin tratamiento farmacológico. Esto exige una explicación detallada de la enfermedad a los padres, de los riesgos de la misma y de los signos que indican empeoramiento del cuadro. Hay que hacer un seguimiento clínico semanal y facilitar un contacto seguro para cualquier eventualidad. Se debe recomendar un régimen de vida sin actividades deportivas que entrañen un riesgo de traumatismo y evitar el consumo de fármacos antiplaquetarios como ácido acetil salicílico o ibuprofeno.

Recomiendan tratamiento farmacológico cuando aparecen hemorragias importantes de las mucosas. Si la hemorragia es moderada, indican tratamiento con corticoides (prednisona) y si es grave tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, que eleva el número de plaquetas más rápidamente.

Estrategia o actitud intervencionista

Varios estudios y auditorias han indicado que esta estrategia es seguida por un gran número de médicos y es la recomendada por la Asociación Americana de Hematología (*American Society of Hematology*). Sus argumentos son que las hemorragias importantes se producen casi siempre cuando el número de plaquetas es inferior a 20.000/ μ l, y supone, además, un riesgo para la aparición de hemorragias con riesgo vital como la hemorragia intracraneal, aunque reconocen que, hasta el momento, no hay evidencias que el tratamiento farmacológico reduzca la morbilidad o mortalidad de esta enfermedad.

Recomiendan tratamiento farmacológico: 1. Todos los pacientes con un número de plaquetas inferior a 10.000/ μ l. 2. Niños con un número de plaquetas inferior a 20.000/ μ l y púrpura. 3. Niños con número de plaquetas inferior a 30.000/ μ l y hemorragias de mucosas. 4. Niños con un número de plaquetas superior a 30.000/ μ l y hemorragias importantes.

Puede ser adecuado una actitud expectante en los niños con número de plaquetas superior a 20.000/ μ l y que, salvo

la púrpura, no presenten manifestaciones hemorrágicas.

Tratamiento farmacológico

Corticoides

Los corticoides se utilizan desde hace décadas en el tratamiento de la PTI en niños. El mecanismo de acción no es muy bien conocido, pero se piensa que mejoran la estabilidad vascular, dan lugar a una disminución de la síntesis de autoanticuerpos y a una disminución de la eliminación de las plaquetas cubiertas con anticuerpos.

Las dosis convencionales de prednisona (1-2 mg/kg/d) no parecen ser mucho más efectivas que la observación clínica sin tratamiento. Buchanan y cols. (1984) realizaron un ensayo clínico aleatorio con 27 niños diagnosticados de PTI, en el que compararon el tratamiento con prednisona (2 mg/kg/d durante 21 días) y no tratamiento. No encontraron diferencias en el número de plaquetas en ambos grupos, salvo al 7º día, en que los niños tratados presentaban un mayor número de plaquetas.

Dosis más elevadas de prednisona o prednisona (4 mg/kg/d durante 7 días y disminución progresiva hasta alcanzar 21 días de tratamiento) son mucho más eficaces para aumentar el número de plaquetas. Así lo indican 2 ensayos clínicos aleatorios publicados por Blanchette y col (1993 y 1994). En el primero de ellos, divide a 53 niños con PTI (número de plaquetas < 20.000/mcl) en tres grupos, al primero le administra IgG (1 g/kg dos días consecutivos), al segundo prednisona (4 mg/kg/d) y al tercer grupo no le trata. Los días que permanecen con número de plaquetas < 20.000/ μ l son 1, 2 y 4 respectivamente. Los días que tardan en alcanzar un número de plaquetas > 50.000/ μ l son 2, 4 y 16 días. La conclusión de los autores es que la administración de corticoides a dosis elevadas o IgG disminuye significativamente la duración de la trombocitopenia intensa y alcanzan un número de plaquetas > 50.000/ μ l en un tiempo significativamente menor. En el segundo ensayo clínico aleatorio, estudian a 146 niños que dividen de forma similar al estudio anterior pero incluyendo un grupo con inmunoglobulina anti-D. En este estudio, 28 de los 39 niños incluidos en el grupo de dosis altas de prednisona, consiguen un número de plaquetas > 50.000/ μ l en las primeras 72 horas.

El principal inconveniente de dosis elevadas de corticoides y de forma prolongada son los efectos secundarios (incremento de peso, hipertensión, hiperglucemia, alteraciones de conducta, cataratas, etc.). Un curso corto de dosis altas de prednisona pueden ser suficiente. Así parece indicarlo un estudio piloto inicial, de Carcao y cols. (1998), en el que administra 4 mg/kg/día de prednisona durante 4 días. Veintidós de los 25 niños responden al tratamiento con un número de plaquetas $> 20.000/\mu\text{l}$ en la primera semana. En el mes siguiente, se repitió el tratamiento en 10 niños, debido a una nueva disminución de las plaquetas.

También, se han ensayado dosis muy altas de prednisona (30 mg/kg/d, oral, durante 7 días), sobre todo como alternativa al tratamiento con IgG. Dos ensayos clínicos aleatorios con escaso número de niños muestran una eficacia similar entre la administración de IgG y megadosis de prednisona para elevar rápidamente el número de plaquetas (Ozoylu y cols., 1989 y 1993).

Dosis muy altas de dexametasona (4 mg/kg/d durante 4 días) repetidas cada mes durante 6 meses ha demostrado ser eficaz en adultos con PTI crónica refractaria. Estos resultados no han podido ser reproducidos en niños (Kuhne y cols., 1997, Borgna-Pignatti y cols., 1997).

En resumen, el tratamiento recomendable es el de altas dosis de prednisona o un corticoide equivalente (4 mg/kg/d), teniendo en cuenta que un curso corto (4 días) también puede ser efectivo.

Inmunoglobulina intravenosa

Desde el comienzo de la década de los 80 se viene utilizando la inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la PTI con buenos resultados. La administración de IgG aumenta el recuento de plaquetas en más del 80% de los niños con PTI, y lo hace más rápidamente que el tratamiento con corticoides (Blanchette y cols., 1994), pero no conocemos si realmente disminuye la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.

Presenta efectos secundarios transitorios pero, en ocasiones, bastante perturbadores: fiebre, náuseas, meningismo o meningitis aséptica y cefaleas intensas, que a veces, obligan a realizar pruebas

de imagen para descartar complicaciones hemorrágicas intracraneales. Por otra parte, se ha descrito algún caso de transmisión de hepatitis C en niños a los que se ha administrado inmunoglobulinas. El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosa es más caro que el tratamiento con corticoides.

Su empleo estaría justificado en la PTI con manifestaciones hemorrágicas de cierta importancia y, para algunos autores, cuando el número de plaquetas sea inferior a $10.000/\mu\text{l}$. Su uso no estaría justificado en niños con número de plaquetas $> 20.000/\mu\text{l}$ con púrpura y sin otras manifestaciones hemorrágicas.

La dosificación tradicional de Inmunoglobulina intravenosa es 0,4 g/kg/día durante 5 días. Estudios posteriores demostraron que dosis de 0,8 ó 1 g/kg administrado en 1 ó 2 días son más eficaces (Blanchette y cols., 1993; Tarantino y cols., 1999). Actualmente, hay un amplio acuerdo en que 0,8-1 g/kg, administrado en una dosis, es la pauta más conveniente para el tratamiento de la PTI. El tiempo de perfusión debe ser de 12-14 horas para intentar minimizar los efectos secundarios.

Inmunoglobulina antiD

Está constituido por un *pool* de IgG anti D que administrado intravenosamente y de forma rápida (3-5 minutos) a pacientes con Rh (D) positivo y PTI produce un aumento rápido del número de plaquetas, que comienza en 1-3 días, tiene su máximo efecto a la semana, y una duración 30 días (Scaradavou y cols., 1999).

La dosis es de 50 mg/kg (Tarantino y cols., 1999). Dosis inferiores son menos eficaces (Blanchette y cols., 1994).

El mecanismo de acción no se conoce con certeza, pero probablemente sea debido al bloqueo del receptor Fc (FcR) de los macrófagos, mediante la unión de estas inmunoglobulinas a los hematíes Rh(D) positivos, que da lugar a una inhibición competitiva del FcR de los macrófagos, dando como resultado una disminución de la eliminación de las plaquetas y aumento de la vida media de las mismas. También, se le atribuyen a la inmunoglobulina anti-D propiedades inmunoregulatoras relacionadas con aumento de la interleucina 1 y 6 (IL1, IL6) y del receptor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa).

Cierto grado de hemólisis y, por lo tanto, una moderada disminución de la hemoglobina es esperable dado el mecanismo de acción de este tratamiento. Pero recientemente se han descrito varios casos de hemólisis intravascular intensa, con hemoglobinuria e insuficiencia renal (Gaines, 2000).

Transfusión de plaquetas

La transfusión de plaquetas, salvo algunas excepciones, no aumenta substancialmente el número de plaquetas, ya que los autoanticuerpos están dirigidos contra antígenos comunes que se hallan en todo tipo de plaquetas, por lo que son destruidas rápidamente.

La única indicación para la transfusión de plaquetas es la presencia de hemorragias con riesgo para la vida del niño, como hemorragia intracraneal u otras hemorragias internas graves. En caso de utilizarse, las dosis son mayores que las habituales (2-4 U/m²/cada 6-8 horas o bien en perfusión continua: 0,5-1 U/m²/hora).

Esplenectomía

La esplenectomía raramente está indicada en los niños con PTI. Teniendo en cuenta que el riesgo de muerte que representa la PTI es extremadamente bajo (menos de 1 en 500) y que la mortalidad asociada a esplenectomía es de 1,4-2,7% (Najean, 1997; Eraklis, 1972) y que, posiblemente, el riesgo de sepsis permanezca durante toda la vida, la esplenectomía sólo está justificada en situaciones excepcionales: hemorragias de riesgo vital que no responden a otras medidas terapéuticas y la presencia de hemorragias persistentes que no responden a otros tratamientos y que perturban el desarrollo de la vida normal. Únicamente el 70-75% responden a la esplenectomía. Actualmente es preferible la vía laparoscópica, siempre que el cirujano tenga experiencia en este campo.

Tras la esplenectomía, se debe administrar la vacuna conjugada contra *hemophilus influenza*, *neumococo* y, posiblemente, contra el *meningococo*, si no están vacunados contra estas infecciones. Se debe realizar profilaxis con penicilina, cuya duración no está bien establecida en el momento actual.

Otros tratamientos

Varios tipos de tratamiento han sido ensayados en adultos con PTI y hemorragias persistentes que no responden a la esplenectomía: danazol, interferón, infusión de plasma e inmunosupresores. No hay estudios en niños que demuestren la eficacia de estos tratamientos y, por lo tanto, no se puede hacer una indicación segura de los mismos.

Situaciones de emergencia

Si se producen hemorragias que representan un riesgo para la vida del niño, como hemorragia intracraneal o hemorragias internas graves o bien se precisa una intervención quirúrgica de urgencia, se debe realizar un tratamiento agresivo y rápido: prednisona intravenosa (30 mg/kg/dosis, máximo 1 g) durante 2-3 días, más inmunoglobulina intravenosa (1 g/kg/dosis), durante 2-3 días y transfusión de plaquetas. Si no hay respuesta, se debe valorar la realización de una esplenectomía de urgencia.

Recaídas

Se considera recaída una disminución importante de las plaquetas, generalmente inferior a 30.000/ μ l, 6 semanas después de alcanzar una remisión completa (plaquetas > 150.000/ μ l) de forma espontánea o por el tratamiento.

El tratamiento farmacológico de las recaídas es similar al descrito en el primer brote.

Tratamiento de la PTI crónica

Un 20-30% de los casos de PTI en la infancia persiste con un recuento de plaquetas inferior a 150.000/ μ l durante más de 6 meses. Hablamos en estos casos de PTI crónica. Hasta un tercio de estos niños pueden presentar remisión espontánea en los meses o años siguientes, sobre todo si su edad es inferior a los 10 años en el momento que se realizó el diagnóstico. En los adolescentes y si son niñas esta posibilidad es mucho más remota.

En general, se debe tratar a los niños con trombocitopenia intensa (< 20.000/ μ l) y los que presenten manifestaciones hemorrágicas. En los niños con más de 50.000/ μ l plaquetas se puede adoptar una conducta expectante y vigilancia clínica.

En los niños con plaquetas entre 20.000 y 50.000/ μ l, no hay una opinión unánime entre los diversos autores y sociedades científicas. En este último caso el tratamiento debe ser individualizado y va a depender de las manifestaciones clínicas, del grado de afectación del estilo de vida del niño, de las repercusiones psicológicas de la púrpura y equimosis y del deseo de los padres y el niño tras una discusión razonada de los riesgos de la enfermedad y de los efectos secundarios del tratamiento.

La pauta de tratamiento se inicia con inmunoglobulina intravenosa cada 3-4 semanas si el niño presenta manifestaciones hemorrágicas. Si el niño es Rh(D) positivo, muchos autores prefieren inmunoglobulina anti-D (cada 3-4 semanas), que es más barata y se administra más fácilmente.

Si no hay manifestaciones hemorrágicas, se inicia tratamiento con corticoides, reservando las gammaglobulinas ante la eventualidad de hemorragias.

La esplenectomía se debe diferir el máximo tiempo posible. Estaría indicada en la PTI crónica que tras 1 año de tratamiento médico no se produce una respuesta adecuada y persiste un recuento de plaquetas < 20.000/ μ l o manifestaciones hemorrágicas. La tasa de respuesta es del 70-80%. Los niños no respondedores representan un verdadero reto terapéutico: se pueden ensayar otros tratamientos como inmunosupresores o citostáticos, pero como dijimos anteriormente, la experiencia es escasa en niños. Es recomendable remitir estos enfermos a un hematólogo pediátrico experto en PTI.

BIBLIOGRAFÍA

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1.*** Ballinger S. Henoch-Schönlein Purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2003; **15**: 591-4. Trabajo de revisión, muy completo, que hace hincapié sobre todo en las formas clínicas de mala evolución y en el tratamiento. Su lectura es muy recomendable.

2.** Bolton-Maggs PB. Idiopathic Thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 2000; **83**: 220-2.

Revisión general de la Púrpura trombocitopénica, enfocada fundamentalmente al tratamiento de esta enfermedad.

3.*** British Committee for Standards in Haematology General Task Force. Guidelines for the investigation and manage-

ment of idiopathic thrombocytopenic purpura in adult, children and in pregnancy. *B J Haematol* 2003; **120**: 574-96.

Guía clínica o directrices del Grupo Británico de hematología para el diagnóstico y tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática. Se puede comprobar la estrategia de tratamiento conservador que sigue el Grupo Británico en el manejo de la PTI.

4.*** Calviño MC, Lorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain. *Medicine* 2001; **80**: 279-90.

Estudio retrospectivo de todos los niños menores de 14 años diagnosticados de púrpura de Schönlein-Henoch desde enero de 1980 a diciembre de 1999 (78 niños), en el Hospital de Lugo (España). Es una revisión muy completa de los aspectos epidemiológicos, clínicos, evolutivos y del tratamiento en este grupo de niños.

5.*** Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2002; **13**: 995-1008.

Trabajo de revisión muy completo de la púrpura trombocitopénica idiopática en adultos y niños. Es interesante la revisión de los aspectos más novedosos de la fisiopatología.

6.** Foster BJ, Bernard C, Drummond KN, Sharma AK. Effective therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis with prednisone and azathioprine: A clinical and histopathologic study. *J Pediatr* 2000; **136**: 370-5.

Estudio interesante que intenta validar una escala de gravedad de lesiones histológicas y su correlación con los datos clínicos. Asimismo, intentan demostrar que el tratamiento precoz de la nefritis grave de la púrpura de Schönlein-Henoch con prednisona y azatioprina previene la progresión de las lesiones renales y mejora los resultados.

7.*** George JN, Wolf SH, Raskob GE et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. *Blood* 1996; **1**: 2-40.

Directrices del estudio y tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática en adultos y niños de la Sociedad Americana de Hematología. En ella se constata la estrategia recomendada por esta Sociedad de Hematología que propone tratamiento farmacológico para la mayoría de los niños con PTI.

8.** Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. Protocolo de estudio y tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune. *An Esp Pediatr* 1996; **44**: 623-31.

Se explica el protocolo de tratamiento de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica de forma muy clara y detallada.

9.*** Kuhne T, Buchanan GR, Zimmerman S et al. A prospective comparative study of 2,540 infant and children with newly diagnosed Idiopathic Thrombocytopenic

nic Purpura (ITP) from The Intercontinental Childhood ITP Study Group. *J Pediatr* 2003; **143**: 605-8.

Es un estudio prospectivo del Grupo Intercontinental de Estudio de PTI de 2540 niños diagnosticados de PTI. La importancia de este estudio es que compara a niños de diferentes edades y se comprueba de forma clara, por primera vez, las diferencias clínicas, demográficas y evolutivas de la PTI según la edad del niño en el momento del diagnóstico.

10.*** Jennette JC, Falk J. Small-Vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; **21**: 1512-23.

Es un trabajo de revisión muy completo que comprende todos los aspectos de las vasculitis de los pequeños vasos, tanto en niños como en adultos.

11. ** Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 2637: 44.

Se trata de una revisión de las bases patológicas, de la clínica, la evolución y el tratamiento de la nefritis de la púrpura de Schönlein-Henoch.

Es de interés para los que quieran profundizar en el campo de la nefritis de la PSH.

12.*** Rosthøj S, Treutiger IH, Rajantie J et al. Duration and morbidity of newly diagnosed Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr* 2003; **143**: 302-7.

Estudio de seguimiento prospectivo de más de 400 niños no seleccionados del Grupo de estudio de la PTI de los Países Nórdicos. En este estudio, comprueban que el período de riesgo de hemorragia es menor de 1 mes en la gran mayoría de los niños. La trombocitopenia grave mantenida se asocia a escasa morbilidad y que los episodios hemorrágicos son infrecuentes y raramente son graves.

13.*** Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura in children: report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999; **6**: 395-409.

Trabajo de revisión de 100 pacientes realizado de forma exhaustiva y con una revisión de

la literatura muy completa. La revisión de los aspectos clínicos de la púrpura de Schönlein-Henoch es lo más interesante de este trabajo.

14.*** Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2001; **13**: 35-40.

Trabajo de revisión de la púrpura de Schönlein-Henoch. El interés de este trabajo radica en la detallada descripción de la inmunopatología de esta enfermedad en relación a la inmunoglobulina IgA.

15.** Yoshitsugu K, Nohara K, Sunao H. Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: A multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* 1998; **6**: 1755-9.

Es un estudio prospectivo de 194 niños con púrpura de Schönlein-Henoch en el que estudias los factores pronósticos de esta enfermedad. Estos autores concluyen que los síntomas abdominales graves al comienzo de la enfermedad, la púrpura persistente y el descenso de factor XIII son factores de mal pronóstico e indican mayor probabilidad de afectación renal.

Caso clínico

Paciente de 4 años de edad, de sexo varón, que acude a urgencias por dolor abdominal de 24 horas de evolución, con aumento de la intensidad en las últimas horas. Es de carácter continuo, con exacerbaciones y no se acompaña de vómitos ni diarrea. Además, presenta lesiones cutáneas petequiales en nalgas y extremidades inferiores de 12 horas de evolución.

Anamnesis personal y familiar: no hay antecedentes personales patológicos, salvo catarros de repetición. No cuadro infeccioso en las últimas semanas ni ha tomado medicamentos en el último mes. Desarrollo psicomotor normal. Va-

cunaciones correctas. No existen antecedentes familiares de interés.

Exploración física: no hay afectación general. Sensorio y orientación normal. Bien hidratado, con relleno vascular periférico normal (1 segundo). Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen doloroso de forma difusa durante la palpación. El abdomen es blando y no parece haber signos de irritación peritoneal, no se palpan masas o visceromegalias. La exploración otorrinolaringológica es normal y la exploración neurológica es igualmente normal.

Se ingresa con la orientación diagnóstica de púrpura de Schönlein-Henoch.

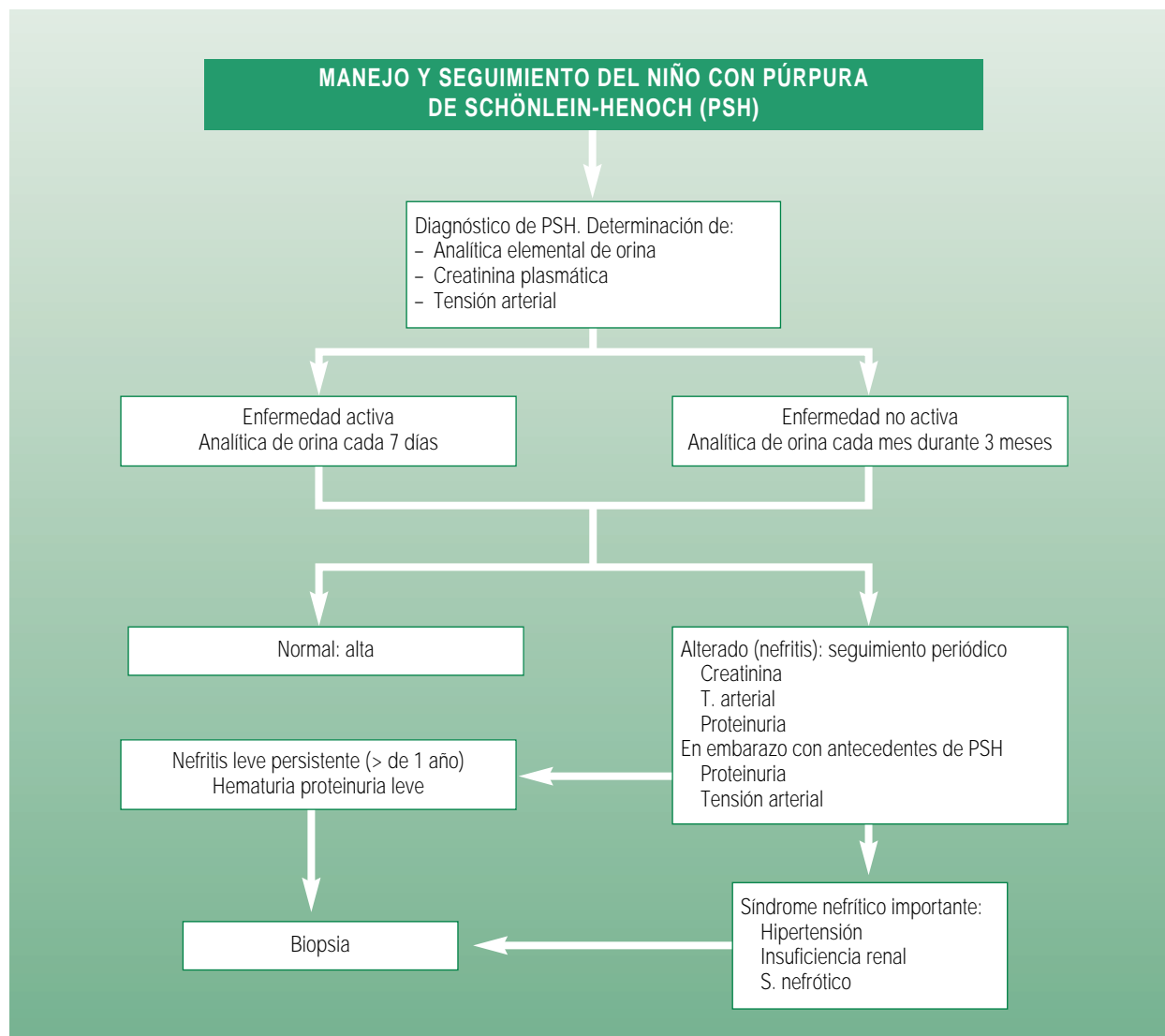
Exploraciones complementarias: en urgencias se realiza analítica de orina que resulta normal. La analítica sanguínea muestra los siguientes datos:

10.200 leucocitos (52% neutrófilos; 36,4 % linfocitos; 10,5% mononucleares; eosinófilos 1,9%). Serie roja y número de plaquetas normales. Pruebas de coagulación normales. Glucosa: 125 mg/dl. Urea, creatinina, iones y aminotransferasa normales. Pendiente de resultados: IgA total y ASLO.

Evolución: a las 6 horas de ingreso comienza con vómitos incoercibles, los últimos de contenido bilioso. El dolor abdominal se va incrementando, con crisis dolorosa intensas que se acompañan de sudoración y palidez. El niño se encuentra más decaído y adormilado. Se inicia tratamiento con corticoides intravenosos (2 mg/kg/día).

Se realizan pruebas complementarias adicionales que conducen al diagnóstico.

**ALGORITMO 1.
MANEJO Y
SEGUIMIENTO
DEL NIÑO CON
PÚRPURA DE
SCHÖNLEIN-
HENOCH (PSH)**



**ALGORITMO 2:
DIAGNÓSTICO
DE TROMBO-
CITOPENIA**

