

Trombocitopenia autoimune em crianças: revisão das recomendações do último consenso

Purpura thrombocytopenic in children: a review from the last consensus

Larissa Marques Santana¹, Taciano Neves¹, Ana Cristina Fenilli², Laura Garcia de Borba², Daniela Kirst²,
Fernanda Fetter², Adriano Nori Taniguchi², Vera Sabarroz², Mariana Bohns Michalowski³

RESUMO

Trombocitopenia imune (PTI) é a principal causa de trombocitopenia na infância, sendo um diagnóstico de exclusão e eminentemente clínico. O último consenso da American Society of Hematology (ASH), publicado em 2011, trouxe algumas modificações quanto ao tratamento de PTI, aceitando a conduta expectante dependendo do quadro clínico da criança. O objetivo desse artigo é fazer uma revisão dos últimos consensos de tratamento desta patologia na ASH 2011 e o International Working Group de 2009, baseada em casos clínicos.

Descritores: Púrpura trombocitopênica, trombocitopenia, púrpura trombocitopênica idiopática, criança.

ABSTRACT

Thrombocytopenic purpura (ITP) is the main cause of thrombocytopenia in children. This diagnosis is mainly clinical. The last consensus from the American Society of Hematology (ASH), published in 2011, brought some modifications in the treatment of ITP, indicating conservative treatment in some cases. The goal of this article is to review this disease and to present the guidelines of the new consensus of ASH 2011 and the consensus of Vicenza 2009.

Keywords: Thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, child.

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, RS.

2. Médicos contratados do Serviço de Hematologia, Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA), Porto Alegre, RS.

3. Professora do Departamento de Pediatria da UFCSA, Chefe do Serviço de Oncologia e Hematologia do HCSA, Porto Alegre, RS.

Santana LM, Neves T, Fenilli AC, de Borba LG, Kirst D, Fetter F, et al. Trombocitopenia autoimune em crianças: revisão das recomendações do último consenso. Bol Cient Pediatr. 2013;02(3):77-82.

Artigo submetido em 20.12.13, aceito em 15.01.14.

Introdução

A trombocitopenia imune (PTI) é a principal causa de trombocitopenia na infância, com incidência anual de 3-8 casos por 100.000 crianças, sendo o pico entre 2 e 5 anos de idade e um leve predomínio no sexo masculino¹. Ela pode ser classificada como primária ou secundária, sendo a primária caracterizada por plaquetopenia isolada (contagem de plaquetas periférica $< 100 \times 10^9/L$), sem identificação de fator precipitante¹. Apesar de ser de etiologia desconhecida, alguns fatores, como mutações gênicas, drogas ou doenças infecciosas podem afetar o fenótipo da doença².

O diagnóstico é de exclusão e eminentemente clínico^{2,3}. Assim sendo, antes de se afirmar o diagnóstico de PTI devem ser descartadas causas secundárias de púrpuras agudas, como infecções bacterianas ou virais, neoplasias hematológicas, disfunções medulares e colagenoses. O International Working Group (IWG), consenso de Vicenza de 2009, divide PTI em *PTI aguda* (plaquetopenia por até 3 meses); *PTI persistente* (plaquetopenia por 3-12 meses) e *PTI crônica* (plaquetopenia por mais de 12 meses)⁴, divisão também adotada pelo o último consenso da American Society of Hematology (ASH)³. O primeiro consenso da ASH, publicado em 1996, recomendava que os pacientes fossem tratados conforme o grau de trombocitopenia, independentemente da presença ou não de sangramentos. Ao longo dos anos, os benefícios de tratar os pacientes sem episódios de sangramento foram questionados devido aos efeitos colaterais das drogas utilizadas e do custo das mesmas⁵. Diante desses questionamentos e dos avanços feitos na área, um novo consenso foi publicado em 2011. O objetivo desse artigo é fazer uma breve revisão desta patologia e seus sintomas, e mostrar o que é atualmente proposto no novo consenso da ASH e de Vicenza, através da discussão de casos clínicos.

Casos clínicos

S.M., 7 anos, feminino, chega à Emergência com hematoma no dorso esquerdo após queda há quatro dias. Refere novos hematomas que surgiram nos dias posteriores sem relato de trauma. Sem história familiar de coagulopatia. Sem outras alterações de exame físico. Hemograma com 23.000 plaquetas/ μL , sem outras alterações, suspeita de PTI e iniciado tratamento com Prednisona 1 mg/kg duas vezes ao dia. Após cinco dias recuperou contagens e recebeu alta com 142.000/ μL plaquetas.

A.F., masculino, 2 anos. Relato de coriza, mialgia e hematomas em membros inferiores há 3 dias, com piora há 24 horas. Ao exame físico não apresentava adenopa-

tias, visceromegalias ou febre. Hemograma com 6.000 plaquetas/ μL , sem outras alterações. Suspeita de PTI e tratado com Imunoglobulina humana (IVIg) (1 g/kg). Apresentou boa resposta, com recuperação das contagens atingindo 143.000 plaquetas em 48 horas.

Fisiopatologia

Em todos nós, o número de plaquetas é determinado pelo equilíbrio entre a produção e destruição plaquetária. Em pacientes portadores de PTI, além do aumento da destruição plaquetária, sua produção também pode estar diminuída^{6,7}.

Os anticorpos antiplaquetários fazem parte desta destruição. Os mais comumente encontrados na PTI são aqueles dirigidos contra as glicoproteínas do complexo IIb/IIIa e as glicoproteínas do complexo Ib/IX, podendo haver produção de anticorpos contra vários antígenos simultaneamente⁷. Esses anticorpos, quando colocados juntos com megacariócitos *in vitro*, interferem na proliferação destes⁸. Os pacientes com o complexo Ib/IX aparentemente estão mais sujeitos a serem refratários à terapia, principalmente a IVIg^{7,9}.

Diagnóstico

O diagnóstico de PTI é de exclusão e surge de uma suspeita clínica^{2,3}. Assim como observamos nos dois casos descritos, presume-se a condição quando a história clínica (sintomas de sangramento isolado sem outras manifestações sistêmicas), o exame físico (ausência de hepatoesplenomegalia ou linfadenomegalia), a contagem de células sanguíneas (plaquetopenia isolada $< 100 \times 10^9/L$) e o exame de esfregaço de sangue periférico (células vermelhas e brancas com morfologia normais) não sugerirem outra etiologia^{3,10}. É frequente os pais relatarem a ocorrência de infecção viral nos dois meses precedentes ao diagnóstico de PTI, geralmente infecção de vias aéreas superiores, assim como um sangramento pequeno de mucosa oral ou nasal. Alguns casos leves podem ser reconhecidos em hemogramas de rotina. O exame físico mostra uma criança sem sinais de outras condições, com bom estado geral, sem febre, sem dor, sem perda de peso ou hipoatividade. Muitas vezes a única manifestação clínica na criança é a presença de petéquias e equimoses. A presença de adenopatias, visceromegalias ou outras alterações no exame físico ou laboratorial como anemia, leucocitose ou leucopenia devem ser cuidadosamente avaliadas. Na presença de uma destas alterações, um médico hematologista deve ser consultado rapidamente.

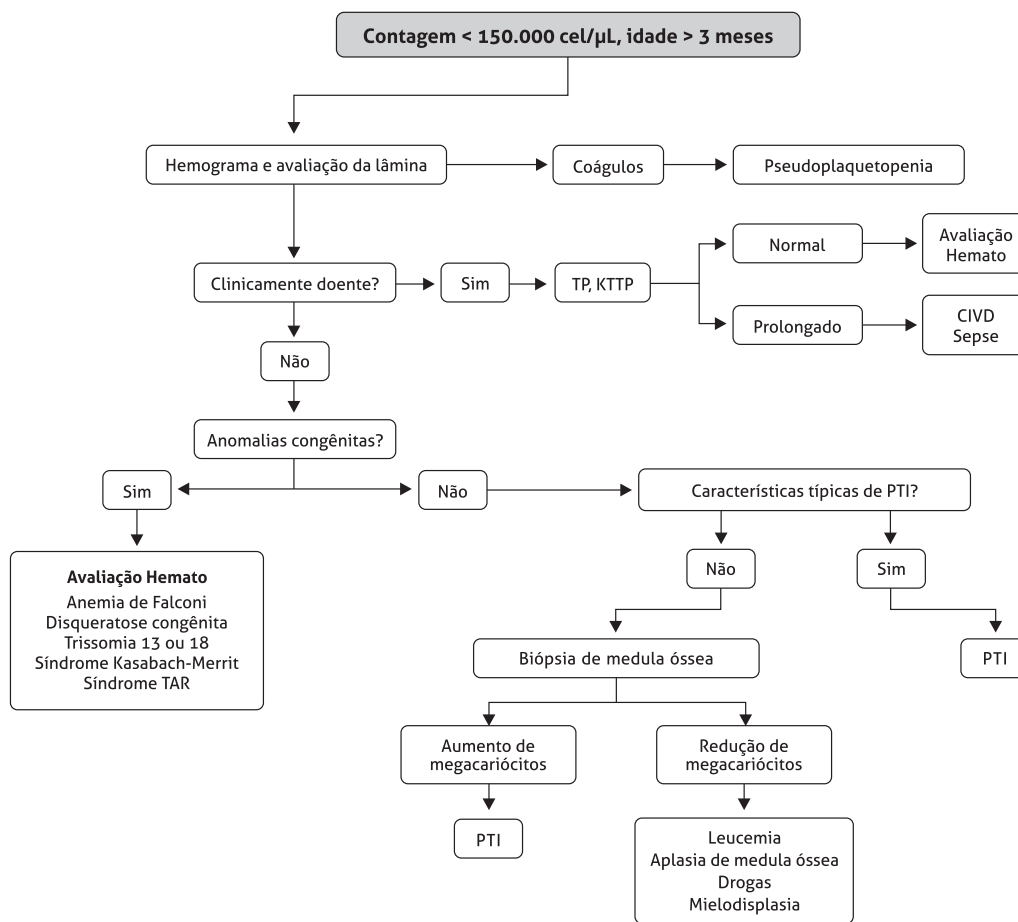
Em relação à classificação clínica desta patologia, o IWG diferencia as púrpuras entre *secas* e *úmidas*, sendo a *seca* aquela que cursa apenas com o aparecimento de equimoses e petéquias, e a *úmida*, aquela que apresenta essas manifestações cutâneas e sangramento de mucosas. Segundo os últimos consensos, o aspirado de medula óssea é desnecessário nos casos clássicos de PTI, independentemente da idade do paciente. Nos pacientes que forem fazer uso de corticoides pode-se recomendar a realização do aspirado de medula óssea para evitar mascarar outras patologias, como leucemias agudas. Além disso, este exame é essencial na presença de outras alterações hematológicas associadas (anemia, leucocitose ou leucopenia) ou alterações não características no exame clínico (visceromegalia, por exemplo).

É preciso lembrar que a resposta à terapia específica para PTI dá suporte ao diagnóstico, mas não exclui PTI

secundária. Deve-se sempre afastar infecções virais, principalmente pelo HIV, CMV, e Epstein Baar. Em adolescentes do sexo feminino devem-se afastar colagenoses. A Figura 1 mostra como deve ser feita a avaliação de uma criança com plaquetopenia, de modo a excluir os diagnósticos diferenciais.

Conduta

Desde o consenso de 1996 da ASH, tratar ou não pacientes com PTI sem história de sangramento tem sido constantemente questionado, uma vez que 30% dos pacientes normalizam suas plaquetas espontaneamente em 4 semanas, e 70% normalizam dentro de 6 meses^{5,11}. Além disso, o risco de sangramento agudo em órgãos é muito baixo, e descrito em poucos casos na apresentação severa com sangramento de mucosa prévio, principalmente em adolescentes.



CIVD = coagulação intravascular disseminada; PTI = trombocitopenia imune.

Figura 1- Avaliação de uma criança com plaquetopenia

O consenso da ASH de 2011 aceita a conduta expectante, independente da contagem de plaquetas, nos casos em que a criança não apresenta história de sangramento ou que apresenta apenas manifestações cutâneas, como petéquias e hematomas, levando em conta que o paciente não apresenta nenhum risco adicional de hemorragia. O principal objetivo do tratamento de PTI é atingir um nível seguro de contagem de plaquetas, não necessariamente normalizando o mesmo^{3,12}.

O tratamento de primeira linha inclui observação, corticoide, IVIg ou imunoglobulina anti-D (anti-D). Dose única de IVIg ou corticoide por curto período devem ser usados como primeira linha de tratamento, sendo que a IVIg promove um aumento mais rápido das plaquetas^{3,12}. Na púrpura seca, o uso de corticoterapia ou IVIg é opcional, enquanto a púrpura úmida exige tratamento medicamentoso^{3,4}. Nas crianças Rh+ não esplenectomizadas deve-se considerar o uso de Anti-D como tratamento de primeira linha, porém com precaução devido ao risco de hemólise severa que pode ser desencadeada pelo mesmo. Infelizmente, este tratamento não é atualmente disponível no Brasil.

A prednisona deve ser usada de 4 a 21 dias, dependendo da dose administrada e da velocidade de resposta desejada. Os principais efeitos adversos dos corticoides são edema, osteoporose, hiperglicemia, infecções oportunistas e sintomas gástricos. A IVIg deve ser usada em dose única de 1,0 g/kg e, apesar de mais caro do que a corticoterapia, apresenta uma resposta mais rápida. O seu uso ou de Anti-D pode ocasionar cefaleia, náusea, vômito, febre e hemólise.

Nas crianças que são refratárias ao tratamento de primeira linha, considera-se fazer tratamento de segunda linha com medicações como Rituximab ou altas doses de dexametasona. A esplenectomia é somente recomendada nos casos de crianças e adolescentes com PTI persistente ou crônica com sangramento significativo e/ou persistente ou que têm intolerância aos demais tratamentos. A Figura 2 apresenta um fluxograma para análise de tratamento da PTI. A Tabela 1, por sua vez, mostra os critérios para definir o grau de resposta ao tratamento, com base nas recomendações da IWG⁴.

Nos casos de emergência, como no envolvimento de uma criança com PTI em um acidente, deve-se usar IVIg

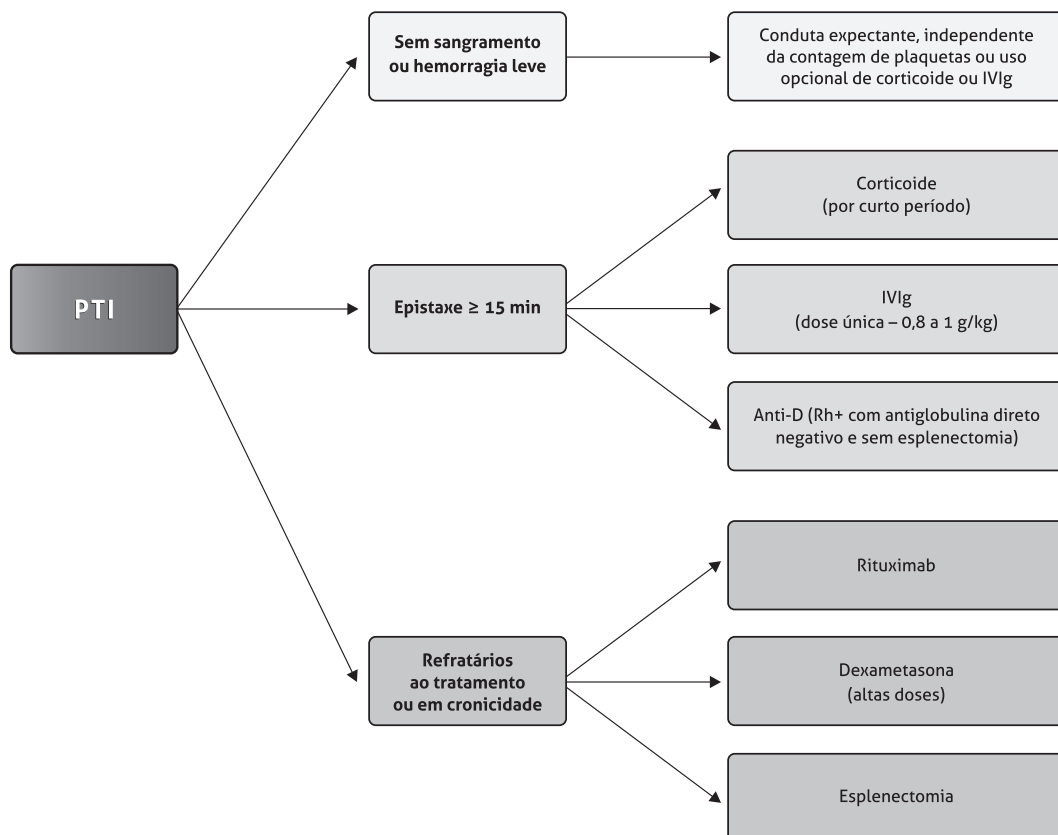


Figura 2 - Fluxograma de tratamento

Tabela 1 - Resposta ao tratamento

Resposta completa	Contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ em 2 amostras com intervalo maior que 7 dias entre elas, e ausência de sangramento
Resposta	Contagem de plaquetas $\geq 30 \times 10^9/L$ e um aumento de 2 x na contagem de plaquetas medida 2 vezes com intervalo de mais de 7 dias, e ausência de sangramento
Sem resposta	Contagem de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ ou um aumento menor do que 2 x na contagem de plaquetas em 2 amostras com mais de um dia de intervalo entre elas, ou presença de sangramento

e corticoide, associados à transfusão de plaquetas, com o intuito de reestabelecer a hemostase normal o mais rápido possível.

Por ser uma doença, em geral, autolimitada, na hora da escolha do tratamento deve-se levar em conta o quadro clínico do paciente, a cooperação do paciente e de sua família, os possíveis efeitos adversos das drogas e o custo das mesmas.

Discussão

Nos casos clínicos descritos nesta revisão, ambas as crianças apresentavam púrpura seca, sendo aceitável a conduta expectante de acordo com a ASH devido ao baixo risco de sangramento severo. Apesar disto, observamos ainda uma tendência grande dos profissionais de saúde ao tratamento com corticoterapia ou imunoglobulina.

O paciente que se apresentou com 26.000 plaquetas/ μL recebeu como primeira linha de tratamento Predinisona 1 mg/kg duas vezes ao dia, e teve alta após cinco dias com resposta completa ao tratamento.

Quanto ao segundo paciente, a escolha de tratamento foi dose única de IVIg 1 g/kg baseada na contagem de plaquetas de 6.000 plaquetas/ μL , o que fez o profissional que o atendeu desejar um aumento mais rápido das contagens. O paciente também teve alta com resposta completa ao tratamento.

Nesta revisão buscamos mostrar as definições do consenso de Vicenza e o da ASH que delineiam como proceder diante de um caso de PTI por tratar-se da principal causa de plaquetopenia na infância. Apesar disto, eles deixam à escolha do especialista qual tratamento de primeira linha adotar. Nessa escolha, conta muito a experiência do médico

e a avaliação dos prós e contras de cada opção de tratamento. Temos que levar em consideração alguns fatores:

- *o centro que está recebendo este paciente*: se conta com especialistas da área de hematologia, se dispõe de medicações de alto custo (imunoglobulina);
- *a situação clínica do paciente*: presença ou ausência de sangramento, faixa etária, uso prévio ou crônico de medicações;
- *a situação familiar*: acesso ao serviço de saúde, confiabilidade, adesão.

Devemos lembrar que a PTI é uma doença benigna e autolimitada e que cursa raramente com quadros graves de sangramento. Apesar disto, a avaliação clínica cuidadosa e diagnóstico tornam-se importantes para o manejo inicial e acompanhamento destas crianças, além da exclusão de outras patologias que podem também cursar com plaquetopenia. O tratamento conservador e expectante pode preservar o paciente de efeitos adversos ligados às medicações, sem expô-lo a um aumento de risco de sangramento.

Referências

1. Kurtzberg J, Stockman JA 3rd. Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Adv Pediatr.* 1994;41:111-34.
2. Arnold DM. Positioning new treatments in the management of immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60:S19-S22.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117(16):4190-207.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-93.
5. Flores A, Buchanan GR. Bleeding severity as an important outcome in childhood immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 DOI 10.1002/pbc.

6. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. *Blood*. 2003;103:1364-9.
7. Beardsley, DS. ITP in the 21st Century. *Hematology*. 2006;402-7.
8. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS, et al. Immunethrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*. 2002;102:887-95.
9. Webster ML, Sayeh E, Crow M, Chen P, Nieswandt B, Freedman J, et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by anti-platelet GPIIb/IIIa versus GPIIb/IIIa antibodies. *Blood*. 2006;108:943-6.
10. Buchanan GR, Adix L. Current challenges in the management of children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(5 Suppl):681-4.
11. Kuhne T. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: controversies and solutions. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(5 Suppl):650-2.
12. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1994;344:703-7.

Correspondência:

Mariana Bohns Michalowski

e-mail: mariana.michalowski@gmail.com