



Hematología

NEUTROPENIAS *pág. 31*

Puntos clave

● Ante una trombopenia asintomática, considerar la posibilidad de una pseudotrombopenia debida a defecto de extracción o a presencia de anticuerpos dependientes del EDTA.

● Es imprescindible realizar un examen medular en una púrpura trombopénica inmune (PTI) aguda antes de instaurar un tratamiento corticoideo, para no enmascarar diagnósticos.

● Se recomienda hospitalización en paciente con PTI aguda si presenta diátesis hemorrágica extensa y plaquetas $< 20 \times 10^9/l$.

● La administración de gammaglobulina endovenosa en la PTI es el tratamiento que produce un ascenso más rápido de la cifra de plaquetas.

● La esplenectomía en la PTI de la infancia se reserva para formas crónicas con más de un año de evolución. Antes de los 5 años de edad se reserva por el riesgo elevado de sepsis postesplenectomía, principalmente neumocócica.

● Debe sospecharse trombopenia congénita ante una trombopenia persistente asociada a malformaciones óseas, historia familiar de trombopenia, falta de respuesta al tratamiento de PTI o anomalías morfológicas plaquetarias.

Alteraciones plaquetarias: trombopenias y trombocitosis

ISABEL BADELL, MONTSERRAT TORRENT Y ESTHER LÓPEZ

Servicio de Pediatría. Sección de Hematología Pediátrica. Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.
ibadell@santpau.es; mtorrent@santpau.es; elopez@santpau.es

Trombopenia

La cifra normal de plaquetas en todas las edades oscila entre 150 y $400 \times 10^9/l$, si bien en la población infantil la cifra suele ser más elevada que en la adulta. Se define trombopenia como la cifra de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/l$, si bien la clínica hemorrágica suele presentarse con cifras muy inferiores. Así, una hemorragia grave asociada a trombopenia se relaciona con cifras inferiores a $20 \times 10^9/l$.

Ante una trombopenia debe tenerse en cuenta la posibilidad de una seudotrombopenia, es decir, una falsa trombopenia cuyas causas, principalmente, son: un defecto en la extracción con activación de la coagulación y del consumo de plaquetas en el tubo; una infravaloración del número de plaquetas por existencia de plaquetas grandes, o una seudotrombopenia debida a la aglutinación de plaquetas por anticuerpos dependientes del anticoagulante EDTA. Es importante, por tanto, la valoración de un frotis sanguíneo obtenido directamente del paciente, así como la extracción de sangre con citrato sódico como anticoagulante, en caso de sospecha de trombopenia ligada al anticoagulante EDTA.

La clasificación etiopatogénica de la trombopenia distingue entre trombopenias por aumento de destrucción, por disminución de producción y por secuestro esplénico (tabla 1). Entre las causas más frecuentes en la infancia distinguiremos, en primer lugar, las trombopenias secundarias a infecciones virales o bacterianas y, en segundo lugar, la púrpura trombopénica inmune¹.

Púrpura trombopénica inmune

Introducción

En el año 1735, Werlhof describió esta enfermedad como *morbos maculosus hemorrhagicus*. Krauss y Harem, en 1883 y 1890, respectivamente, describieron una disminución de plaquetas por extensión y recuento. Es a partir del año 1951 cuando Harrington et al² y otros autores describen el mecanismo patogénico inmune. A partir de 1975, se demuestran anticuerpos antiplaquetarios asociados a las plaquetas y en 1981 Imbach et al³ describen el aumento de la cifra de plaquetas tras la administración de altas dosis de inmunoglobulinas. Es un trastorno hemorrágico adquirido, caracterizado por el acortamiento de la vida media plaquetaria, debido a su destrucción por anticuerpos antiplaquetarios, y posterior retirada de la circulación por el sistema reticuloendotelial, hecho que ocurre en el bazo, principalmente. En la infancia suele tener una evolución aguda y autolimitada, si bien también puede ser crónica, es decir, con evolución superior a 6 meses, o recurrente⁴.

La púrpura trombopénica inmune (PTI) aguda es la forma de presentación más frecuente en la infancia, ocurre en un 80-90% de los casos y se resuelve en días o semanas y, por definición, antes de los 6 meses. Afecta por igual a ambos性, y se observa un pico de incidencia entre los 2 y los 5 años de edad. Es frecuente el antecedente de una infección viral o bacteriana o vacunación, unas semanas antes del inicio de la PTI aguda. El inicio suele ser muy agudo, con cuadro hemorrágico mucocutáneo asocia-

do a cifra de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/l$, en un niño por lo demás aparentemente sano.

La PTI crónica tiene un inicio más insidioso, con una cifra de plaquetas menos disminuida. Habitualmente se presenta en niños con edad superior a 7 años. La PTI recurrente es muy infrecuente y se caracteriza por episodios de PTI aguda con intervalos superiores a 6 meses.

Patogenia

Tras un proceso infeccioso, más frecuentemente viral, se producen anticuerpos e inmunocomplejos antígeno-anticuerpo que se unen a las plaquetas y que favorecen su destrucción. La rápida destrucción de plaquetas es debida, principalmente, a 2 mecanismos: unión antígeno-anticuerpo o unión de inmunocomplejos a los receptores Fc plaquetarios. Las plaquetas se eliminan a través del sistema fagocítico, especialmente en el bazo, pero también puede intervenir el sistema reticuloendotelial hepático. El grado de trombopenia se relaciona con la cantidad de anticuerpos. La gravedad de la trombopenia está relacionada con el balance, la destrucción plaquetaria y la capacidad de la megacariopoyesis para compensarla. Pacientes con edad típica de PTI aguda, con bajo título de anticuerpos, tienen más posibilidad de compensación de la cifra de plaquetas y alcanzar valores superiores a $50 \times 10^9/l$. En pacientes más mayores, puede ocurrir que, por el elevado título de anticuerpos, no alcancen espontáneamente una cifra normal de plaquetas o que, por su gran capacidad compensatoria medular, alcancen una cifra adecuada de plaquetas, a pesar de persistir un título elevado de anticuerpos antiplaquetarios. Hay que tener en cuenta que la trombopoyesis también puede estar inhibida por los anticuerpos que a la vez pueden dirigirse contra los megacariocitos, y afectar su producción y maduración. La recurrencia de la PTI puede estar relacionada con un desequilibrio entre la destrucción y la producción de plaquetas, secundario habitualmente a una infección. Una madre con PTI crónica puede tener una cifra estable de plaquetas y transmitir a su hijo anticuerpos IgG antiplaquetarios, y originar una trombopenia inmune neonatal transitoria.

Clínica

La forma aguda de la PTI suele presentarse en la mayoría de niños tras 1-3 semanas de una infección viral o bacteriana (vías altas o digestiva), tras una infección viral específica, como la rubéola o la varicela, o tras una vacunación viral. Los signos clínicos dependen del grado de trombopenia, habitualmente se observan con cifra de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/l$ y son petequias, equimosis o epistaxis. Por lo demás, el paciente no suele presentar aspecto de estar gravemente

Tabla 1. Clasificación de la trombopenia en la infancia

Aumento de la destrucción

Consumo de plaquetas

Trombopenias inmunes

PTI aguda o crónica

Trombopenia inmune asociada a otra enfermedad

LES

Síndrome ALPS (síndrome linfoproliferativo autoinmune)

Síndrome de anticuerpo antifosfolipídico

Trombopenia asociada a infección por el VIH

Trombopenia neonatal

Aloinmune

Autoinmune (hijo de madre con PTI o LES)

Trombopenia secundaria a fármacos

Trombopenias no inmunes

Infecciosa: bacteriana, viral, fúngica

Microangiopatía trombótica

SHU

PTT

Anemia microangiopática postrasplante de médula ósea

Secundaria a cardiopatía congénita

Inducida por fármacos

Consumo combinado de plaquetas y fibrinógeno

CID

Síndrome de Kasabach-Merrit

Alteración de la producción

Trastornos congénitos

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Trombopenia amegacariocítica congénita

Síndrome de la TAR

Anomalía de May-Hegglin

Aplasía de Fanconi

Trastornos adquiridos

Aplasía medular

Síndromes mielodisplásicos

Infiltración medular

Osteopetrosis

Déficit nutritivos (vitamina B12, fólico)

Secundarios a fármacos, radiaciones

Secuestro esplénico

Lectura rápida



Trombopenia

Trombopenia se define por una cifra de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/l$. La clínica hemorrágica se asocia con una cifra de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/l$.

La causa más frecuente de trombopenia en la infancia es la postinfecciosa, generalmente relacionada con virus, como el de la rubéola, el citomegalovirus, el virus Epstein-Barr y el parvovirus B19.



Lectura rápida



Púrpura trombopénica idiopática

La púrpura trombopénica idiopática (PTI) en la infancia se presenta más frecuentemente en la edad de 2 a 5 años, y la forma aguda es la más típica en esta etapa de la vida.

La PTI se presenta de forma brusca, en un paciente aparentemente sano, con cuadro clínico de púrpura petequial y equimótica y con una cifra de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/l$.

El examen medular en la PTI muestra trombopenia megacariocítica, es decir, aumento de megacariocitos inmaduros y formadores de plaquetas.

enfermo. Hemorragias mucosas graves, hematuria y menorragia se presentan con cifras muy inferiores de plaquetas. El riesgo de hemorragia intracranal es del 0,5-1%, con una evolución fatal en un tercio de los casos. Este riesgo es mayor en los primeros días de la enfermedad.

La forma crónica de la PTI suele presentarse con una evolución más insidiosa, con trombopenia, habitualmente menos intensa que en la forma aguda y, por tanto, con menor expresividad clínica hemorrágica.

Diagnóstico

Se realiza en un paciente con cuadro clínico de aparición brusca de púrpura mucocutánea, relacionada con trombopenia, habitualmente sin afectación del estado general, con antecedentes de infección previa y ausencia de antecedentes personales o familiares sugestivos de trombopenia congénita.

En el hemograma se comprueba trombopenia con plaquetas de tamaño normal o algo más grandes, con normalidad de parámetros de serie roja y blanca^{5,6}.

En pacientes con cuadro clínico-analítico típico de PTI no es necesario realizar el examen medular. Éste muestra trombopenia megacariocítica, con aumento de megacariocitos inmaduros y formadores de plaquetas. Se debe realizar siempre antes de instaurar un tratamiento corticoideo, ya que se podría enmascarar un inicio de leucemia; también debe realizarse examen medular en caso de afectación de otras series hematopoyéticas o en evolución prolongada.

La determinación de anticuerpos antiplaquetarios requiere un importante volumen de sangre para obtener una cantidad suficiente de plaquetas. Es más útil en las formas crónicas de la enfermedad. Se detecta en un 70% de los pacientes con formas crónicas, y la positividad es más frecuente en niños mayores.

También puede detectarse anticuerpos antiplaquetarios en pacientes con una cifra normal de plaquetas, lo que sugiere una compensación medular. Las recurrencias se relacionan con el desequilibrio del balance entre la destrucción y la producción, ya sea por una disminución de producción o por un aumento de la destrucción, por ejemplo, en relación con una infección viral.

Diagnóstico diferencial

Se realiza principalmente con trombopenias postinfecciosas, si bien éstas suelen tener una recuperación espontánea y rápida. Los virus más frecuentemente relacionados con la trombopenia son el virus de la rubéola, el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), la rubéola y el parvovirus B19. Es interesante descartar la infección por *Helicobacter pylori*⁷⁻⁹, dado que recientemente se ha relacionado su erradicación con la resolución de cuadros clínicos de PTI crónica.

Barr (VEB) y el parvovirus B19. En el período neonatal, debemos considerar también el herpesvirus y la toxoplasmosis. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también puede cursar con trombopenia.

Otras patologías a tener en cuenta, según la clínica asociada, son la aplasia medular, la leucemia aguda, la mielodisplasia, el linfoma y la infiltración metastásica de tumores sólidos como el neuroblastoma.

En formas crónicas, debe estudiarse la posibilidad de una enfermedad autoinmune asociada, como el lupus eritematoso sistémico, o de una pancitopenia autoinmune, para ello se debe solicitar el estudio de autoinmunidad, así como el test de Coombs directo y de anticuerpos antigranulocitarios.

En un paciente con grave afectación del estado general, debe pensarse en una coagulación intravascular diseminada o en un síndrome hemolítico urémico, si se asocia anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal.

Evolución clínica

Independientemente del tratamiento establecido, un 80-90% de los pacientes pediátricos con PTI aguda se curan antes de los 6 meses. En más del 90% de ellos se normaliza la cifra de plaquetas en un tiempo más o menos largo, algunos inclusive en edad adulta. El 3-5% de pacientes restantes desarrolla la forma crónica de la PTI. En estos pacientes está indicado realizar un estudio más exhaustivo, como es el examen medular, la determinación de anticuerpos antiplaquetarios y las serologías virales, incluyendo el VIH, el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), la rubéola y el parvovirus B19. Es interesante descartar la infección por *Helicobacter pylori*⁷⁻⁹, dado que recientemente se ha relacionado su erradicación con la resolución de cuadros clínicos de PTI crónica.

La hemorragia intracranal se observa con una incidencia de entre el 0,5 y el 1% de los pacientes hospitalizados, y puede resultar fatal en un tercio de ellos, a pesar de las medidas terapéuticas aplicadas.

La sepsis postesplenectomía es una de las causas de muerte en esta enfermedad y por ello debe ser prevenida.

Tratamiento

El tratamiento está relacionado con la clínica del paciente y la cifra de plaquetas que presente. La hospitalización se recomienda en pacientes con clínica hemorrágica, independientemente de la intensidad de la trombopenia. Requieren tratamiento los pacientes con diátesis hemorrágica extensa y una cifra de

plaquetas inferior a $20 \times 10^9/l$, o bien los que presenten una diátesis hemorrágica moderada con plaquetas inferiores a $10 \times 10^9/l$.

Aparte de las medidas de soporte, el tratamiento habitual de la PTI está basado en la administración de corticoides, inmunoglobulina intravenosa e inmunoglobulina anti-D.

La administración de corticoides a dosis de 2-4 mg/kg al día provoca una elevación de la cifra de plaquetas más lenta que la inmunoglobulina intravenosa a dosis de 0,8 g/kg. El esquema terapéutico corticoideo empleado más frecuentemente es prednisona oral de 2 mg/kg al día o 60 mg/m² al día, con un máximo de 80 mg al día durante 2 semanas, con retirada lenta en 7-10 días, o prednisona oral de 4 mg/kg al día durante 7 días, y hay que ir disminuyéndola al 50% en la segunda semana y con retirada lenta en la tercera. Con la dosis más alta se puede conseguir un ascenso más rápido de la cifra de plaquetas. La administración de metilprednisolona intravenosa, a dosis de 15-30 mg/kg durante 3 días, con dosis máxima de 1 g al día, produce un ascenso tan rápido como la inmunoglobulina intravenosa¹⁰. El mecanismo de actuación de los corticoides es multifactorial y destaca: la protección vascular, el aumento de la vida media plaquetaria mediante la disminución de producción de anticuerpos antiplaquetarios y la disminución de la eliminación de las plaquetas sensibilizadas. Debe considerarse los efectos secundarios de los corticoides, tales como el síndrome de Cushing, el acné, los trastornos de la conducta, los cuadros psicóticos, la hiperglucemia, la hipertensión arterial, las cataratas, el seudotumor cerebral, la osteoporosis y el retraso de crecimiento, sobre todo si se precisa un tratamiento prolongado.

La inmunoglobulina intravenosa es el tratamiento que produce un ascenso más rápido en la cifra de plaquetas. Los mecanismos inmunomodulares descritos son varios. En primer lugar, el bloqueo de los receptores Fc del sistema reticuloendotelial, lo que prolonga la vida media de las plaquetas opsonizadas. Otro mecanismo descrito es la presencia de anticuerpos antiidiotípico en los preparados de inmunoglobulinas, los cuales se unen a los anticuerpos antiplaquetarios, e impiden su acción. También las inmunoglobulinas ejercen un efecto inhibidor sobre los linfocitos B, disminuyen la producción de anticuerpos y, por tanto, también la de los autoanticuerpos¹¹. La dosis inicialmente utilizada fue de 400 mg/kg al día cada 5 días. Actualmente se recomienda una dosis de 0,8-1 g/kg. En casos muy graves se puede repetir la dosis 2 días seguidos. Los efectos secundarios frecuentes de las inmunoglobulinas son cefalea, dolor lumbar y fiebre.

Las complicaciones infrecuentes son la meningitis aséptica y la transmisión de hepatitis C, esta última en la época previa a la inactivación viral de los derivados sanguíneos.

La inmunoglobulina anti-D en dosis de 50 µg/kg por vía intravenosa puede ser útil en pacientes Rh positivos. El mecanismo de actuación se basa en el mecanismo competitivo por el sistema macrofágico entre los hematíes sensibilizados y las plaquetas sensibilizadas. Se produce menor elevación de plaquetas y más lenta. El efecto secundario más importante es la provocación de una anemia hemolítica alóinmune transitoria, con test de Coombs directo positivo.

Las transfusiones de plaquetas no se indican, debido a que los anticuerpos plaquetarios destruirán las plaquetas transfundidas, sin que se pueda recuperar la cifra de plaquetas. En caso de hemorragia muy grave se puede administrar de forma repetida junto con dosis elevadas de corticoides o inmunoglobulinas. El factor VII recombinante activado puede ser también útil en estas situaciones¹⁰.

Las medidas de soporte incluyen: reposo, disminución de actividad física, evitar procedimientos terapéuticos (inyecciones intramusculares y extracciones dentarias), así como la administración de fármacos antiagregantes plaquetarios.

La esplenectomía se reserva para pacientes con PTI crónica de más de 1 año de evolución y que precisa tratamiento continuado por clínica hemorrágica. Aproximadamente, el 70% de los pacientes responden a la esplenectomía, si bien el tratamiento terapéutico en los que no han presentado respuesta suele ser más fácil. La esplenectomía debe posponerse a una edad superior a 5 años, debido al elevado riesgo de sepsis postesplenectomía. Los pacientes deben vacunarse previamente frente a neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae*, y recordar la repetición de la vacuna antineumocócica cada 5 años y las medidas preventivas antiinfecciosas, con administración de una penicilina retardada cada mes o un derivado de penicilina oral diario, por lo menos 2 años después de la esplenectomía, y tratar de por vida los episodios febriles con un derivado de penicilina oral^{12,13}.

Otras medidas, como la administración de interferón-α o de diversos citostáticos, como los inmunodepresores (vincristina, azatioprina, ciclofosfamida), así como el tratamiento con danazol y con anticuerpos monoclonales anti-B, son otras alternativas terapéuticas aplicadas en el tratamiento de la PTI crónica^{14,15}. En algunos pacientes con PTI crónica refractaria, también se ha descrito el trasplante de progenitores hematopoyéticos¹⁶.

Lectura rápida



La complicación más grave de la PTI es la hemorragia cerebral, que se presenta con una incidencia del 0,5-1% de los pacientes.

El tratamiento está en relación con la clínica del paciente y la cifra de plaquetas que presenta. Requieren tratamiento los pacientes con diátesis hemorrágica extensa y cifra de plaquetas inferior a $20 \times 10^9/l$.

El tratamiento de la PTI está basado en la administración de corticoides, inmunoglobulina intravenosa e inmunoglobulina anti-D. La esplenectomía se reserva para pacientes con PTI crónica de más de 1 año de evolución y que precisa tratamiento continuado.



Lectura rápida



Trombopenias congénitas

Las trombopenias congénitas representan un pequeño porcentaje de las trombopenias inferior al 5%. El síndrome de Wiskott-Aldrich se caracteriza por trombopenia con plaquetas microcíticas, eccema e infecciones recurrentes.

La trombopenia del síndrome de la trombopenia asociada a aplasia de radio es intensa en el primer año de vida, y requiere transfusiones de plaquetas. Posteriormente mejora hasta alcanzar la cifra casi normal de plaquetas en la edad adulta.

La aplasia de Fanconi suele iniciarse alrededor de los 7-8 años de vida con trombopenia y, posteriormente, presenta neutropenia y anemia con un volumen corporcular medio elevado.

Trombopenias congénitas

Representan un pequeño porcentaje de las trombopenias inferior al 5%¹⁷⁻²¹. Deben sospecharse en las siguientes situaciones:

- Historia familiar de trombopenia, especialmente en parente-hijo o tío-sobrino.
- Falta de respuesta al tratamiento de una supuesta PTI aguda.
- Hechos diagnósticos tales como un tamaño anormal de las plaquetas, ausencia de gránulos α o una microcitosis plaquetaria.
- Hemorragia desproporcionada al grado de trombopenia.
- Inicio al nacimiento.
- Anomalías asociadas como aplasia de radio, hipoplasia de pulgar, retraso mental, retraso de crecimiento, insuficiencia o malformación renal, sordera, cataratas o desarrollo de una leucemia.
- Persistencia de trombopenia estable durante años.

Seguidamente expondremos las trombopenias congénitas más conocidas.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Es una enfermedad con herencia recesiva ligada al cromosoma X y definida por la tríada clínica: trombopenia, eccema e infecciones recurrentes. La trombopenia suele ser intensa, con una cifra inferior a $50 \times 10^9/l$, y las plaquetas son microcíticas, es decir, que se reconocen por un volumen plaquetar medio bajo, aproximadamente la mitad del valor normal^{21,22}. El mecanismo de la trombopenia es mixto, con una trombopoyesis ineficaz y también un acortamiento de la vida media plaquetaria secundario a un defecto intrínseco plaquetario. El gen que codifica para la proteína WAS se localiza en el brazo corto del cromosoma X, en la región Xp11.23 a Xp11.3. Estos pacientes presentan una inmunodeficiencia celular y humorar con linfopenia y alteración de la producción específica de anticuerpos. Tienen además predisposición a procesos autoinmunes y neoplasias. Clínicamente, suelen manifestarse por eccema crónico, infecciones repetidas graves bacterianas y virales y diátesis hemorrágica. La supervivencia media actual es de 11 años, y el fallecimiento se produce por infección o hemorragia en etapa temprana o por neoplasia, si alcanzan la adolescencia. El tratamiento de elección es el trasplante de progenitores hematopoyéticos a partir de donante familiar o de donante no emparentado. Otras medidas de soporte son las transfusiones de plaquetas

irradiadas, en caso de hemorragia grave, inmunoglobulinas intravenosas, corticoides tópicos y antibióticos. La esplenectomía puede mejorar el recuento plaquetario, pero favorece la aparición de sepsis y debe evitarse si se va a someter al paciente a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Trombopenia amegacariocítica congénita

Es una enfermedad muy rara, caracterizada por trombopenia muy grave y ausencia de megacariocitos. Evoluciona a aplasia medular completa. La herencia suele estar ligada al cromosoma X, aunque también se han descrito casos con herencia autosómica recesiva. Se han descrito anomalías en el receptor de la trombopoyetina²³. En el 40% de los pacientes se asocia anomalías constitucionales asociadas como neurológicas, cardíacas, renales y esqueléticas, en ocasiones similares a las descritas en la anemia de Fanconi, si bien no presentan fragilidad cromosómica. La trombopenia no mejora con la edad y estos pacientes son candidatos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Síndrome de la TAR

Esta enfermedad congénita se define por la asociación de trombopenia hipomegacariocítica y aplasia bilateral de radio, en general acompañadas por otras anomalías esqueléticas y extraóseas. La herencia es autosómica recesiva. Todos los niños presentan trombopenia grave, ya sea intraútero, o en las primeras semanas de vida, y en la mitad de ellos se asocia a diátesis hemorrágica con púrpura petequial y equimótica y hemorragias mucosas. La aplasia de radio bilateral puede asociarse a otras anomalías óseas²⁴⁻²⁵. Entre las alteraciones extraóseas, destacamos las alteraciones cardíacas, como tetralogía de Fallot o defectos del tabique interauricular, y las alteraciones genitourinarias. En el 20% de los pacientes se observa alergia a las proteínas de la leche de vaca, por lo que se desarrolla diarrea, malnutrición y sangrado intestinal. La cifra de plaquetas suele ser inferior a $50 \times 10^9/l$, con unas plaquetas de aspecto normal. En el período neonatal pueden presentar una leucocitosis importante. En la médula ósea se comprueba disminución marcada o ausencia de megacariocitos. En el primer año de vida puede producirse la muerte por hemorragia, por lo que están indicadas las transfusiones de plaquetas para mantener una cifra de plaquetas superior a $10-15 \times 10^9/l$. Suelen ser necesarias durante los primeros meses de vida. Progresivamente, el número de plaquetas aumenta hasta llegar casi a la normalidad en la edad adulta. La cirugía ortopédica de las malformaciones óseas se limitará a actuaciones imprescindibles, para evitar secuelas por compresiones vasculares o nerviosas.

La aplicación de simples mecanismos adaptativos suele ser suficiente, y no son necesarias intervenciones complejas. Es posible el diagnóstico prenatal por las malformaciones y el análisis mediante cordocentesis, y así establecer el tipo de parto más adecuado para evitar el riesgo de hemorragia durante el parto.

Anomalía de May-Hegglin

Junto con el síndrome de Sebastian, el de Fechtner y el de Epstein, esta anomalía forma el grupo de enfermedades que afecta al gen *MYH9*. Este grupo además se acompaña de macrotrombopenia y presenta mutaciones en el gen que codifica para la miosina IIA, expresada sólo en plaquetas y neutrófilos. Presenta inclusiones en los leucocitos, fallo renal, sordera y cataratas. En la extensión de sangre periférica de pacientes con anomalía de May-Hegglin, se observa cuerpos de Döhle en neutrófilos, así como trombopenia alrededor de 20.000/ μ l y plaquetas gigantes.

Aplasia de Fanconi

Algunas aplasias constitucionales pueden manifestarse, inicialmente, mediante trombopenia y desarrollan pancitopenia en un tiempo variable. Entre ellas tenemos la aplasia de Fanconi, la disqueratosis congénita o el síndrome de Zinser-Cole-Engmann o el de Shwachman-Diamond.

La aplasia de Fanconi es una enfermedad con herencia autosómica recesiva, en la que se han descrito hasta un total de 8 grupos de genes complementarios implicados, denominados desde *FANCA* hasta *FANCG*, y se detectan numerosas mutaciones en cada uno de estos genes²⁶. La mayoría de pacientes con Fanconi en nuestro medio se corresponden con el *FANCA* (65-70%). En la raza gitana, en España, se ha descrito la misma mutación. Clínicamente se manifiesta alrededor de los 7-8 años de vida con trombopenia, posteriormente neutropenia y anemia con un volumen corpuscular medio elevado. Los pacientes evolucionan a aplasia medular, mielodisplasia y leucemia aguda. Tienen una predisposición a neoplasia mayor y más temprana. Las malformaciones congénitas asociadas más frecuentes son: anomalías cutáneas como hiperpigmentación, manchas café con leche y otras hipopigmentadas; talla baja; hipogonadismo; alteraciones esqueléticas como hipoplasia pulgar, microcefalia, facies característica con base nasal ancha, micrognatia y epicanto y anomalías genitourinarias, como riñón en herradura. El diagnóstico de confirmación se realiza por la demostración de fragilidad cromosómica en presencia de diepoxibutano. Un importante hecho a considerar es la posibilidad de que un paciente

presente un mosaicismo somático que pueda condicionar una reversión somática por ventaja proliferativa de las células normales sobre las de Fanconi y, por tanto, que no se evidencie la fragilidad cromosómica en linfocitos. Esta reversión no implica la desaparición de la predisposición a la neoplasia, especialmente carcinoma escamoso de cabeza y cuello. El tratamiento de la aplasia medular es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, que se indica cuando el paciente inicia requerimientos transfusionales. El tratamiento de acondicionamiento debe ser de menor intensidad, dado que estos pacientes presentan una mayor susceptibilidad a la quimioterapia. Los resultados de supervivencia libre de episodio con trasplante a partir de familiar con antígenos de histocompatibilidad compatible son del 70%, y a partir de donante no emparentado, del 35%^{27,28}.

Trombocitosis

El límite superior de la cifra de plaquetas en la infancia oscila entre 290 y $666 \times 10^9/l$, sin embargo, en términos generales, se considera trombocitosis en esta etapa de la vida cuando se asocia a una cifra superior a $500 \times 10^9/l$. Podemos diferenciar diversos grados de trombocitosis: a) leve (> 500 y $< 700 \times 10^9/l$); b) moderada ($700-900 \times 10^9/l$); c) importante ($900-1.000 \times 10^9/l$), y d) muy importante ($> 1.000 \times 10^9/l$)²⁹.

La causa más frecuente de trombocitosis en la infancia es la reactiva, en general frente a una infección bacteriana o viral. Otras causas de trombocitosis reactiva son la hemorragia, la ferropenia, la hipoxia, la vasculitis, el estrés, las neoplasias y la esplenectomía. Es más frecuente en la fase neonatal y en el niño pequeño. La trombocitosis reactiva suele asociarse a una cifra de plaquetas inferior a $1.000 \times 10^9/l$, suele ser asintomática, sin presentarse fenómenos de trombosis ni de hemorragia. Puede asociarse a alteraciones de reactantes de fase aguda y la trombocitosis puede persistir durante días, semanas y hasta meses. No requiere tratamiento, pero debe tenerse en cuenta el tratamiento etiológico. En la tabla 2, se expone la clasificación etiológica de la trombocitosis en la infancia.

La trombocitosis debida a una trombocitemia esencial es muy infrecuente. Suele presentarse en el paciente adolescente o adulto joven, son frecuentes los problemas de trombosis y suele asociarse esplenomegalia. La cifra de plaquetas es superior a $1.000 \times 10^9/l$. El tratamiento se realiza con inhibidores de la agregación plaquetaria, como la aspirina o el dipiridamol, y con fármacos que disminuyan la cifra de plaquetas, como la hidroxiurea, el busulfán o el

Lectura rápida



Trombocitosis

La trombocitosis en la infancia se considera cuando la cifra de plaquetas es superior a $500 \times 10^9/l$. La causa más frecuente de trombocitosis frente a una infección bacteriana o viral es la reactiva.



Bibliografía recomendada

Cines DB. Congenital and acquired thrombocytopenia. Libro educacional de la American Society of Hematology; 2004. p. 390-406. (acceso libre en www.asheducationbook.org)

Exhaustiva y actualizada revisión de las trombopenias congénitas y adquiridas publicada en el libro educacional de la Asociación Americana de Hematología. Se publican anualmente unas revisiones excelentes de temas hematológicos que están disponibles en la red en www.asheducationbook.org

De Mattia D. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AEIOP consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Haematologica*. 2000;85:420-4.

Excelente artículo de revisión de la Asociación Italiana de Oncología Pediátrica en el que se establece un consenso del diagnóstico y el tratamiento de la púrpura trombopenica idiopática infantil.

Baldini CL. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. *Haematologica*. 2002;87:860-80.

Revisión excelente y actualizada de datos de la bibliografía científica y propios concernientes a las trombopenias congénitas, en sus aspectos clínicos y biológicos.

Nattan DJ, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. *Hematology of infancy and childhood*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2003.

Libro de texto de hematología pediátrica de recomendada lectura en todos los capítulos de trombopenias congénitas y adquiridas y en fallo medular congénito, tal como se reseña en la bibliografía.

Lileyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1999.

Libro de texto de hematología pediátrica igualmente recomendado en todos los temas de trombopenias y trombocitosis, en los capítulos referidos en la bibliografía.

Tabla 2. Clasificación de la trombocitosis en la infancia

Trombocitosis primaria

Síndromes mieloproliferativos

Trombocitemia esencial
Policitemia vera
Leucemia mieloide crónica
Leucemia aguda mieloide M7

Trombocitosis secundaria o reactiva

Enfermedades inflamatorias

Infección aguda o crónica
Artritis reumatoide
Enfermedad inflamatoria crónica intestinal
Espondiloartritis anquilopoyética
Sarcoidosis
Fiebre reumática
Enfermedad de Kawasaki

Enfermedades hematológicas

Ferropenia
Anemia hemolítica crónica
Déficit de vitamina E
Hemorragia aguda
Recuperación de trombopenia

Inducida por fármacos

Alcaloides de la Vinca
Corticosteroides

Enfermedades neoplásicas

Linfoma
Neuroblastoma

Trombocitosis relativa por disminución de la mezcla esplénica

Asplenia (quirúrgica, congénita, afuncional)
Secundaria a administración de fármacos (adrenalina)

3. Imbach P, D'Appuzzo V, Hirt A, Rossi E, Vest M, Barandun S, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1981;1:1228-31.
4. Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura. En: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 437-53.
5. Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2005;128:698-702.
6. Ahmed S, Siddiqui AK, Shahid RK, Kimpo M, Sison CP, Hoffman MA. Prognostic variables in newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2004;77:358-62.
7. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2003;88:1087-91.
8. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Ozcan O. Complete platelet recovery after treatment of *Helicobacter pylori* infection in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura: a case report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21:593-6.
9. Jackson S, Bech PL, Pineo GF, Poon MC. *Helicobacter pylori* eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am J Hematol*. 2005;78:142-50.
10. De Mattia D, Del Principe D, Del Vecchio GC, Jankovic M, Arrighini A, Giordano P, et al. Acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: AEIOP (Asociación Italiana di Ematología e Oncología Pediátrica) consensus guidelines for diagnosis and treatment. *Haematologica*. 2000;85:420-4.
11. Cines DB, McKenney SE, Siegel DL. Mechanisms of action of therapeutics in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25 Suppl 1:S52-6.
12. Fabris F, Tassan T, Ramon R, Carrazzo G, Randi ML, Luzzato L. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2001;112:637-40.
13. Drachman JG. Inherited thrombocytopenias: when a low platelet count does not mean ITP. *Blood*. 2004;103:390-8.
14. Cines DB, Bussel JB, McMillan RB, Zehnder JL. Congenital and acquired thrombocytopenia. Libro educacional de la American Society of Hematology; 2004. p. 390-406.
15. Taube T, Schmid H, Reinhard H, Von Stackelberg A, Henze G, Schulte U. Effect of a single dose of rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Haematologica*. 2005;90:281-3.
16. Passweg JR, Rabusin M, Musso M, Beguin Y, Cesaro S, Ehninger G, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory autoimmune cytopenia. *Br J Haematol*. 2004;125:749-55.
17. Smith OP. Inherited and congenital thrombocytopenia. En: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 419-35.
18. Baldini CL, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. *Haematologica*. 2002;87:860-80.
19. Poncz M. Inherited platelet defects. En: Nattan DJ, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. *Hematology of infancy and childhood*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1527-46.
20. Noris P, Pecci A, Di Bari F, Di Stazio MT, Di Pumo M, Ceresa IF, et al. Application of a diagnostic algorithm for inherited thrombocytopenias to 46 consecutive patients. *Haematologica*. 2004;89:1219-25.
21. Pujol-Moix N, Badell I. Patología constitucional de la trombopenia. En: Pujol-Moix N, editor. *Trombocitopenias*. 2.ª ed. Madrid: Editorial Harcourt; 2002. p. 349-59.
22. Jin Y, Mazza C, Christie JR, Giliani S, Fiorini M, Mella P, et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich síndrome Protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood*. 2004;104:4010-9.
23. Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, Cherkaoui K, Lang S, Gaudig A, et al. C-mpl mutations are cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood*. 2001;97:139-46.
24. Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with absent radii. A review of 100 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1988;10:51-64.
25. Martínez-Frías ML, Bermejo E, García A, Pérez JL, Cucalón F, Calvo MJ, et al. Estudio epidemiológico de la trombopenia con aplasia de radio en España. *An Esp Pediatr*. 1998;49:619-23.
26. Alter BP. Inherited bone marrow failure síndromes. En: Nattan DJ, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. *Hematology of infancy and childhood*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 280-365.
27. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinsky KA, Ash RC, Bortin MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood*. 1995;86:2856-62.
28. Guardiola PH, Pasquín R, Dokal I, Ortega JJ, Van-Weel-Sipman M, Marsh JCW, et al. Outcome of 69 allogeneic item cell transplantation for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2000;95:422-9.
29. Sutor AH. Thrombocytosis. En: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric Hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1999. p. 455-64.

fósforo radiactivo (^{32}P). En caso de urgencia se puede realizar una aféresis de plaquetas.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología
■■ Metaanálisis

1. Wilson DB. Acquired platelet defects. En: Nattan DJ, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. *Hematology of infancy and childhood*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1597-630.
2. Harrington WJ, Sprague CC, Minnich V, Moore CV, Aulvin RC, Dubach R. Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med*. 1953;38:433-69.