

Púrpura Trombocitopénica Imune? A Propósito de Dois Casos Clínicos.

ALZIRA SARMENTO ⁽¹⁾, ARMANDINA SILVA ⁽¹⁾, ROSA BRANCA FERREIRA ⁽²⁾, JOSÉ ALBERTO BARBOT ⁽³⁾

*Serviço de Hematologia Pediátrica
Hospital de Crianças Maria Pia - Porto*

Resumo

A Púrpura Trombocitopénica Imune (PTI) continua a ser uma doença rodeada de controvérsias em termos de diagnóstico, tratamento e seguimento. Continuam não disponíveis exames laboratoriais específicos que indiquem o carácter auto-imune e periférico da destruição plaquetária. O diagnóstico baseia-se na história, no exame objectivo, nos resultados do hemograma e na observação do esfregaço sanguíneo.

O exame de medula óssea continua, contudo, a ser prática clínica antes da introdução de corticoterapia, tendo como objectivo excluir a possibilidade de leucose como causa da trombocitopenia. Outro diagnóstico diferencial a ter em conta, sobretudo se na presença de achados atípicos de PTI, é o de Aplasia Medular (AM), cuja conclusão definitiva se obtém através da análise da biópsia de medula óssea.

A propósito desta patologia, os autores descrevem dois casos clínicos que numa abordagem inicial foram interpretados como PTI. Discutem-se aspectos quantitativos e qualitativos do estudo hematológico periférico que poderão ser indiciantes de AM e dessa forma alertar para a necessidade de realização de aspirado e biópsia de medula óssea.

Em relação a cada caso descreve-se o tipo de abordagem para esclarecimento da etiologia e do contexto da AM, as diferentes evoluções da mesma doença e as respectivas alternativas terapêuticas.

Palavras-chave: Púrpura Trombocitopénica Imune, Aplasia Medular, Biópsia de Medula Óssea, Criança.

Summary

Immune Thrombocytopenic Purpura? Two Cases Report.

Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) continues to be a disease surrounded by controversies within limits of diagnosis, treatment and follow-up. There aren't still available specific laboratory tests to indicate the auto-immune and peripheral process of platelet destruction. Diagnosis is based on history, physical examination, complete blood count and observation of the peripheral blood smear.

Bone marrow examination continues, however, to be a practice before the introduction of corticosteroid therapy, with the main purpose of excluding leukemia as the cause of thrombocytopenia. Another diagnosis to bear in mind, specially on the presence of atypical findings of ITP, is the one of Bone Marrow Failure, which final conclusion is obtained through the analysis of the bone marrow biopsy.

In reference to this disease, the authors describe two clinical cases that in a first approach were interpreted as ITP. Quantitative and qualitative aspects of the peripheral haematologic study that could indicate Bone Marrow Failure are discussed. This way, attention is called to the eventual need of bone marrow biopsy.

With regard to these cases, we also discuss the laboratory evaluation in order to clarify the etiology and context of bone marrow failure, the different outcomes of the same disease and their therapeutic choices.

Key-words: Immune Thrombocytopenic Purpura, Bone Marrow Failure, Bone Marrow Biopsy, Children.

Introdução

A Púrpura Trombocitopénica Imune (PTI) é a doença hematológica adquirida mais frequente na infância ^(1,2). Apesar disso continua a ser uma doença rodeada de controvérsias em termos de diagnóstico, tratamento e seguimento ^(3,4,5).

Relativamente ao diagnóstico, e ao contrário do que

Correspondência: Alzira Sarmento
Rua da Areosa N° 190 3° esq / frente
4200-085 Porto
Telefone: 22 5480319
E-mail: alzira.sarmento@clix.pt

acontece na anemia hemolítica auto-imune, continuam não disponíveis exames laboratoriais que, com elevada sensibilidade e especificidade, nos indiquem o carácter imune e periférico da destruição plaquetária. Por essa razão o diagnóstico de PTI continua a ser essencialmente de exclusão^(3,4,5,6). Neste contexto a comprovação duma trombopoiese normal ou aumentada a nível da Medula Óssea (MO) constituiria um dos procedimentos destinados a excluir outras etiologias possíveis. No entanto, a biópsia de MO representa um procedimento invasivo e doloroso para a criança, que muitos autores consideram essencial apenas em circunstâncias excepcionais^(3,4). Estes autores defendem não existir nenhuma outra doença que se apresente com uma citopenia periférica tão grave e selectiva, em criança com bom estado geral e sem alterações no exame físico, a não ser as inerentes à sintomatologia hemorrágica^(2,3,7,8). Mesmo assim continua a ser prática clínica corrente a execução de aspirado de medula óssea antes da introdução de corticoterapia^(3,4). O objectivo desta prática seria o de eliminar a possibilidade, mesmo que remota, da presença de uma leucose, cujo diagnóstico poderia ser ocultado pela introdução daquela terapêutica^(3,6,9).

A generalização do recurso à Imunoglobulina endovenosa (IgG e.v.) como abordagem terapêutica de 1ª linha veio ultrapassar aquela questão, na medida em que não só não prejudica o diagnóstico de leucose como também pode servir de prova terapêutica^(9,10). Efectivamente, exceptuando outras etiologias de carácter imune da trombocitopenia, não existirá nenhuma outra patologia cuja contagem de plaquetas possa aumentar ou normalizar após terapêutica com IgG e.v.^(3,6,11). Este facto, associado à rápida resposta, torna a IgG e.v. particularmente apelativa enquanto terapêutica de 1ª linha^(3,6,11).

Toda esta polémica passa, no entanto, ao lado de um outro diagnóstico diferencial importante: o de Aplasia Medular (AM). O diagnóstico definitivo desta entidade é feito com base no exame de produto de MO obtido através de biópsia, não sendo suficiente, para este fim, a análise do aspirado^(12,13,14,15).

A AM apresenta-se frequentemente com uma diminuição a nível das três linhas celulares do sangue periférico, mas também se pode verificar uma depressão selectiva da linha plaquetária, fazendo com que a associação a uma anemia possa ser interpretada erroneamente como secundária a hemorragia^(13,14). A propósito deste aspecto são apresentados dois casos clínicos de AM inicialmente interpretados como PTI, mas cuja interpretação se concluiu precipitada face às alterações qualitativas e quantitativas do estudo hematológico periférico.

Caso 1

Criança do sexo feminino, raça caucasiana, nascido a 24/09/1991.

Nos antecedentes familiares de referir o diagnóstico de vitiligo no pai e nos antecedentes pessoais nada de relevante.

O motivo do internamento que ocorreu a 15/02/99 foi o de trombocitopenia e anemia para estudo.

Um mês antes do internamento referência a quadro febril, tosse e rinorreia serosa interpretados como síndrome viral e nessa data medicada com oxalamina e codeína. Três semanas depois aparecimento de petéquias e equimoses nos membros inferiores, razão pela qual recorreu ao serviço de urgência.

No exame objectivo, à entrada, apresentava equimoses e petéquias nos membros, assim como petéquias e uma bolha hemorrágica na mucosa oral. O restante exame era normal, não sendo de referir particularmente adenomegalias patológicas, hepatoesplenomegalia ou hemorragias do fundo ocular.

O estudo analítico efectuado (quadro I) revelou, a nível do hemograma, uma trombocitopenia grave (9000/mm³), acompanhada de anemia moderada (8,6 g/dl) com VGM (89 fl) ligeiramente acima da média para a idade. O leucograma apresentava-se normal e no esfregaço de sangue periférico, em qualquer das linhas celulares, não se observaram alterações qualitativas dignas de registo.

Quadro I
Hemograma - Casos 1 e 2

Hemograma	Caso 1	Caso 2
Hemoglobina (g/dl)	8,6	10,6
Hematócrito (%)	24,6	31
Eritrócitos (milhões/mm ³)	2,7	31
VGM (fl)	88,8	98,4
HGM (pg)	31,0	33,8
CHGM (g/dl)	33	34,3
Leucócitos (/mm ³)	4 900	5 360
Neutrófilos (%)	56	29,7
Linfócitos (%)	41	65,9
Eosinófilos (%)	1	0,2
Basófilos (%)	0	0,5
Monócitos (%)	2	3,7
Plaquetas (/mm ³)	9 000	22 000

O estudo das funções hepática e renal foi normal e o estudo da coagulação não mostrou alterações.

Apesar do carácter atípico da situação foi decidido a prova terapêutica com IgG e.v., na dose de 800mg/Kg/dia durante dois dias, pressupondo que a anemia pudesse ter origem em hemorragia prévia.

Ao 3º dia de evolução da doença a situação foi reavaliada e além de se ter constatado a manutenção de trombocitopenia grave (valor de plaquetas inferior a 10 000/mm³), verificou-se também a presença de reticulocitopenia (reticulócitos de 0,6 %). Perante estes achados a hipótese de AM é colocada, pelo que se procedeu à realização de aspirado e biópsia de MO. O resultado da análise do produto obtido através destas técnicas encontra-se resumido no quadro II.

Ao 5º dia de internamento efectuou transfusão de Concentrado de Plaquetas (CP), três unidades, verificando-

Quadro II Avaliação da Medula Óssea (Caso 1)

Mielograma

- Baixa densidade de elementos nucleados com maturação nas linhas mielóide e eritróide sem dismorfias significativas e uma relação mielóide / eritróide 5:1. Não foram visualizados megacariócitos.

Biópsia de M. O.

- Hipoplasia medular, tecido hematopoiético com densidade inferior a 30%.
- Presentes linhas granulocítica e eritróide, sem dismorfias aparentes.
- Sem identificação de megacariócitos.
- Não se observa fibrose medular.

-se que a sua recuperação e semivida se revelaram compatíveis com processo de hipoprodução.

Os resultados confirmaram o diagnóstico de AM e neste sentido foram efectuados exames adicionais (quadro III) com vista a esclarecer a etiologia e contexto da mesma. Os resultados destes não permitiram a identificação de nenhum factor causal.

Quadro III Exames adicionais na avaliação da AM (Caso 1)

- Serologias para CMV, HSV 1 e 2, EBV e Parvovirus B19, cujo resultado não mostrou evidência de infecção recente.
- Serologias para o VIH 1 e 2 e marcadores da Hepatite A, B e C, negativos.
- Doseamentos de imunoglobulinas e factores do complemento, normais.
- Coombs directa – negativa.
- Doseamento de HbF – 0.4%.
- Prova de Mantoux – negativa.
- Prova de Ham – negativa.
- Cariótipo de células da medula óssea – sem alterações.
- Cariótipo constitucional com DEB não sugestivos de Anemia de Fanconi.
- Imunofenotipagem das células linfóides do aspirado de medular – sem alterações de relevância.

Perante o diagnóstico de AM inicia-se processo de pesquisa de dador familiar compatível para eventual transplante de medula óssea (TMO) alogénico.

Em termos de evolução, apesar da estabilidade do ponto de vista clínico, a criança apresentou um agravamento acelerado do ponto de vista hematológico, com manutenção de trombocitopenia grave, agravamento da anemia arregenerativa e rápido desenvolvimento de uma neutropenia grave. Durante este período houve necessidade de efectuar uma transfusão de Concentrado de Eritrócitos (CE), uma unidade, e três transfusões de Concentrados de Plaquetas (CP), no total 9 unidades (figura 1).

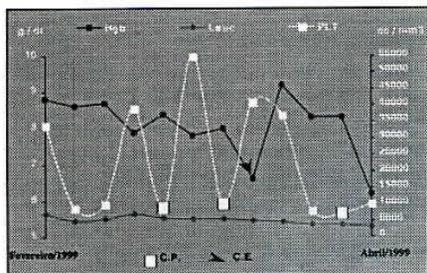


Fig. 1 - Evolução em termos de valores do hemograma no caso 1

Dada a documentação de que um irmão era HLA compatível o TMO foi considerado terapêutica de 1ª linha, de carácter urgente, sendo dada prioridade aos cuidados de suporte até à sua realização. Este procedimento efectuou-se 2 meses após o diagnóstico, com boa resposta. Quatro anos depois a criança encontra-se clinicamente bem, com parâmetros hematológicos normais.

Caso 2

Criança do sexo masculino, raça branca, nascida a 31/12/1993, com antecedentes familiares e pessoais irrelevantes.

O motivo de internamento, a 03/07/2001, foi o de trombocitopenia de início aparentemente agudo.

Em meados de Junho de 2001 foi-lhe diagnosticada amigdalite aguda e nessa data é medicado com amoxicilina e ácido clavulânico. Dois dias após terminar esta terapêutica, que efectuou durante oito dias, é referido o aparecimento de lesões hemorrágicas na boca e petéquias e equimoses nos membros. No exame objectivo não apresentava outras alterações para além das manifestações hemorrágicas referidas, nomeadamente afectação do estado geral, adenomegalias patológicas, hepatoesplenomegalia ou hemorragias do fundo ocular.

O estudo analítico efectuado naquele contexto revelou, a nível do hemograma, uma trombocitopenia grave (22 000/mm³) acompanhada de anemia ligeira (10,6 g/dl) e um VGM (98,4 fl) acima dos + 2 DP para a idade (quadro I). O leucograma apresentava-se normal e não foram observadas, a nível do esfregaço de sangue periférico, alterações qualitativas dignas de registo, no respeitante às três linhas da hematopoiese. O estudo bioquímico das funções hepática e renal também foi normal.

A interpretação inicial do quadro hematológico foi como se se tratasse de uma PTI. No entanto, a constatação da presença de uma trombocitopenia em simultâneo com uma anemia ligeira e macrocitose fez repensar as alternativas em termos de diagnóstico, o que conduziu à necessidade de avaliação da MO. Os resultados desta avaliação encontram-se resumidos no quadro IV.

Quadro IV Avaliação da Medula Óssea (Caso 2)

Mielograma

- Medula hipocelular, com ausência de megacariócitos. Série mielóide escassa, sem dismorfias, sem paragens de maturação e sem excesso de células blásticas. Série rubra pouco representada, sem sinais de desitropoiese.

Biópsia de M. O.

- Densidade celular de 20%. Linha granulocítica e eritróide presentes, sem dismorfias, nem bloqueios de maturação. Sem representação megacariocítica.

Estes resultados conduziram ao diagnóstico de AM, pelo que foram efectuados exames adicionais (quadro V) que não relevaram qualquer outro factor relacionado ou que estivesse na etiologia da situação.

Quadro V

Exames adicionais na avaliação da AM (caso 2)

- Serologias para CMV, HSV 1 e 2, EBV e Parvovirus B19, cujo resultado não mostrou evidência de infecção recente.
- Serologias para o VIH 1 e 2 e marcadores da Hepatite A, B e C, negativos.
- Doseamentos de imunoglobulinas e factores do complemento, normais.
- Doseamento de HbF – 4,5%.
- Doseamento de ácido fólico e vitamina B12 – normal.
- Coombs directa – negativa.
- Prova de Mantoux – negativa.
- Prova de Ham – negativa.
- Estudo molecular para despiste de HPN – não sugerindo este diagnóstico.
- Análise do cariótipo de células da medula óssea – sem alterações estruturais.
- Cariótipo constitucional com DEB não sugestivos de Anemia de Fanconi.
- Imunofenotipagem das células linfóides do aspirado de medular – sem alterações de relevância.

Foi iniciado processo de pesquisa de dador familiar compatível para eventual TMO alogénico, tendo-se documentado ter uma irmã HLA compatível, pelo que o TMO foi considerado alternativa terapêutica de 1ª linha.

A evolução do processo hematológico foi extremamente lenta, sempre com atingimento preferencial da linha megacariocítica (figura II). Dada a estabilidade do quadro hematológico periférico, optou-se, inicialmente, por uma atitude expectante. Mas ao fim de 11 meses, depois de reavaliação da M. O. e face ao agravamento da trombocitopenia, decidiu-se proceder à realização de TMO.

Antes da realização desta intervenção foi submetido a plastia do 1º dedo do pé direito, no contexto da qual efectuou transfusão de CP (6 U).

Dois anos após o transplante encontra-se clinicamente bem, com parâmetros hematológicos normais.

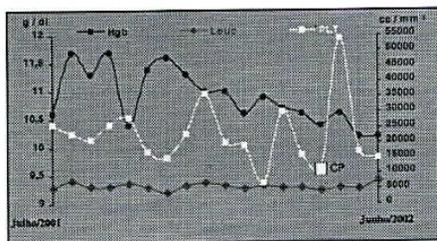


Fig. 2 - Evolução em termos de valores do hemograma no caso 2

Discussão

Os dois casos apresentados ilustram duas situações em que a hipótese de diagnóstico de PTI foi colocada numa fase inicial. Efectivamente, embora do ponto de vista clínico nada o pusesse em causa, o mesmo não acontecia do ponto de vista laboratorial.

No primeiro caso a interpretação da anemia como resultado de uma eventual hemorragia, que nem sequer apresentava tradução clínica evidente, escamoteou a necessidade de ponderar diagnósticos alternativos e conduziu à introdução de uma terapêutica inadequada, perfusão de IgG e.v.. A revisão do diagnóstico foi feita ao terceiro dia de doença face à ausência de resposta terapêutica, assim como à constatação de reticulocitopenia. É de referir que o prejuízo da terapêutica instituída não foi significativo atendendo à gravidade moderada das manifestações hemorrágicas, e que a IgG e.v. acabou por funcionar como prova terapêutica^(3,4).

O segundo caso, em termos de achados de sangue periférico, revelava-se mais próximo do que se pode considerar a apresentação clássica de uma PTI. Apesar disso, a constatação de uma anemia e sobretudo de macrocitose ligeiras associadas a trombocitopenia grave, colocou em causa aquele diagnóstico.

Quadro VI

Aspectos do esfregaço a ter em conta em situação de trombocitopenia.

Diagnóstico de PTI	PLT	GR	GB
A favor	Trombocitopenia. Plaquetas de tamanho normal ou de volume ligeiramente aumentado.	Número e morfologia normal	Número e morfologia normal
Contra	Predomínio de Plaquetas gigantes (aproximando-se do tamanho dos GR)	Poiucitose dos GR, presença de esquizócitos, policromatofilia (a menos que haja uma resposta medular face à hemorragia), macrócitos e GR nucleados	Leucocitose ou leucopenia, com células anormais ou imaturas (embora alguns linfócitos atípicos e eosinofilia também possam ocorrer na PTI).

George N. J. et al: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. Blood 1996; 88 (1): 3-40.

O quadro VI chama a atenção para a obrigatoriedade de uma observação sistemática e dirigida do esfregaço de sangue periférico face a qualquer situação clínica de suspeita de PTI⁽³⁾. De facto a presença de qualquer outra anomalia em termos quantitativos e / ou qualitativos obriga à ponderação de diagnósticos diferenciais e sobretudo à avaliação da MO^(2,3,4).

Quadro VII

Achados hematológicos considerados típicos de PTI

- Contagem de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/L$;
- Valor normal de Hb para a idade ($>100g/L$ para crianças entre os 6 e os 12 meses e $>110g/L$ para crianças com idade superior a um ano);
- Contagem de leucócitos superior a $5 \times 10^9/L$ para crianças entre os 6 meses e os 6 anos e superior a $4 \times 10^9/L$ para crianças com mais de 6 anos;
- Contagem absoluta de neutrófilos superior a $1.5 \times 10^9/L$ para crianças entre os 6 meses e os 6 anos e superior a $2 \times 10^9/L$ acima dos 6 anos.

Victor Blanchette and Manuel Carcao: Approach to the Investigation and Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Children. Seminars in Hematology 2000; 37 (3): 299-314.

Uma segunda questão a comentar refere-se ao facto do diagnóstico de AM, ao contrário do que acontece com diagnóstico de leucose, raramente ser evocado como alternativa. Blanchette *et al* apresentaram um estudo retrospectivo em que foram avaliados os aspirados de MO de 484 crianças com diagnóstico inicial de PTI⁽¹²⁾. De referir que entre as 332 crianças com achados hematológicos considerados típicos de PTI (quadro VII) foi detectado um caso de AM e nenhum caso de leucose. Em contrapartida, dos 152 casos com achados laboratoriais considerados atípicos, três apresentaram leucose e sete AM. Este estudo reforça a ideia de que o diagnóstico de AM deve ser evocado com maior frequência, quando na presença de achados atípicos de PTI, o que coloca a questão da necessidade de avaliação da MO com aspirado e biópsia simultâneas^(12,13). Efectivamente a forma mais fidedigna de avaliar a celularidade da MO é a biópsia e não o aspirado^(12,13,16). Nos dois doentes referidos o aspirado revelou-se hipocelular, mas tal facto pode suceder em medulas normocelulares em que a aspiração de tecido hematopoiético é "diluído" pela aspiração simultânea de sangue periférico^(13,14,16). De qualquer forma a ausência de megacariócitos observáveis nos aspirados de ambas as situações poderia conduzir à suspeita diagnóstica de AM e à realização de biópsia num segundo tempo.

Outro aspecto ilustrado por estes dois casos refere-se às diferentes evoluções que as situações de AM podem apresentar^(13,15,16). Sendo assim, o primeiro caso apresentou uma evolução rápida em termos de gravidade, verificando-se atingimento das três linhas da mielopoiesese, enquanto no segundo se observou uma evolução muito mais lenta e com repercussão selectiva na linha plaquetária. No primeiro caso, o TMO constituiu uma urgência médica, obrigando ao recurso de diversas transfusões de CE e CP enquanto se procedia a estudos que identificaram o irmão como dador histocompatível. Nesta situação uma infecção decorrente da neutropenia grave que entretanto se desenvolveu, poderia agravar o prognóstico e colocar em causa a realização de TMO.

No segundo caso a estabilidade do quadro hematológico conduziu a uma atitude expectante durante 11 meses, embora já estivesse identificada a irmã como histocompatível.

Bibliografia

1. Lilleyman. Mangement of Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Br J Haematol* 1999; 105 (4-II): 871-5
2. Yu-Waye. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Pediatr Rev* 2000; 21 (3): 95-104
3. George N. J. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88 (1): 3-40
4. Ferreira H. Púrpura Trombocitopénica Imune na Criança: Controvérsias. *Nascer Crescer* 1998; 7 (1): 36-41.
5. Bolton-Maggs. Púrpura Trombocitopénica Idiopática. *Actualidade*

- Ped* 2000; VIII: 303-7.
6. Vesely S. Self-Reported Diagnostic and Management Strategies in Childhood Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Results of a Survey of Practicing Pediatric Hematology/Oncology Specialists. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22 (1): 55-61.
7. Nugent D J. Immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1999; 134: 3-4.
8. Dickerhoff R Ruecker A. The clinical course of immune thrombocytopenic purpura in children who did not receive intravenous immunoglobulins or sustained prednisone treatment. *J Pediatr* 2000; 137 (5): 629-32.
9. Bolton-Maggs. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997; 350: 620-3.
10. Warrior I. Safety and Efficacy of Low-Dose Intravenous Immune Globulin (IVIG) Treatment for Infants and Children with Immune Thrombocytopenic Purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19 (3): 197-201.
11. Medeiros D, George B. Major hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: Immediate response to therapy and long-term outcome. *J Pediatr* 1998; 133 (3): 334-339.
12. Blanchette V, Carcao M. Approach to the Investigation and Management of Immune Thrombocytopenic Púrpura in Children. *Seminars Hematol* 2000; 37 (3): 299-314.
13. Shimamura A, Guinay E C. Acquired Aplastic Anemia. In: Nathan D G, Orkin S H, Ginsburg D, Look A T, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Vol. 1 (ed 6). Philadelphia: W. B. Saunders and Co.; 2003; 256-365.
14. D' Andrea A. D., Dahl N., Guinan E. C. and Shimamura A.: Marrow Failure. *Hematol* 2002 (1): 58-70.
15. Epstein F H. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia. *New Eng J Med* 1997; 336 (19): 1365-71.
16. Alter B P. Bone marrow failure syndromes in children. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49 (5): 973-88.