

Púrpura Trombocitopénica Imune: Revisão de 37 Casos

BEATRIZ SOUSA, HELENA RAMALHO, IDALINA MACIEL

Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Luzia – Viana do Castelo

Resumo

Objectivo: Analisar os aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos dos episódios de púrpura trombocitopénica imune ocorridos no Serviço de Pediatria nos últimos quatro anos.

Material e métodos: Os critérios de inclusão foram: idade entre 6 meses e 15 anos, contagem inicial de plaquetas $< 150\,000/\text{mm}^3$ e exclusão de outras causas de trombocitopenia. A decisão terapêutica baseou-se numa contagem de plaquetas $< 20\,000/\text{mm}^3$ e/ou presença de hemorragia activa. A amostra foi dividida em 3 grupos consoante a abordagem terapêutica: Grupo I: imunoglobulina G endovenosa; Grupo II: prednisolona oral e Grupo III: vigilância. Foi definida como resposta rápida uma contagem de plaquetas $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ e resposta parcial uma contagem $< 50\,000/\text{mm}^3$ ao 3.º-4.º dia de tratamento.

Resultados: Foram registados 37 episódios: 13 inaugurais e 24 recidivas. A relação sexo masculino/sexo feminino foi de 1:2,2. A idade média foi de $5,2 \pm 2,9$ anos. O tempo médio de internamento foi de $5,5 \pm 3,7$ dias. Nos antecedentes verificou-se história de infecção em 51% dos casos. A clínica foi de púrpura em 89% e hemorragia activa em 51% dos episódios. Não se verificou hemorragia intracraniana. Os Grupos I, II e III incluíram 23, 8 e 6 episódios, respectivamente. A contagem média inicial de plaquetas foi de $7\,000/\text{mm}^3$ no Grupo I, $14\,000$ no Grupo II e $37\,000$ no Grupo III. Não se verificaram diferenças significativas entre os Grupos, quer na resposta rápida, quer na resposta parcial.

Conclusão: No presente estudo não se verificou nenhum caso de hemorragia intracraniana apesar dos valores plaquetários referidos. A resposta terapêutica à imunoglobulina G vs corticoterapia foi sobreponível. A vigilância parece ser uma medida adequada em crianças com plaquetas $> 20\,000/\text{mm}^3$ e sem hemorragia activa.

Palavras-Chave: Criança, púrpura trombocitopénica imune, prednisolona oral, gamaglobulina endovenosa.

Summary

Immune Thrombocytopenic Purpura

Objective: The aims of this study were to analyze clinical, laboratory and therapy aspects of the immune thrombocytopenic purpura occurred at the Pediatric Service in the last four years.

Patients and methods: The inclusion criteria were: age between 6 months and 15 years, initial platelet count $< 150\,000/\text{mm}^3$ and exclusion of other causes of thrombocytopenia. The therapeutic decision was based on a platelet count $< 20\,000/\text{mm}^3$ and/or the presence of active bleeding. The sample was divided in three groups according the therapeutic approach: Group I: intravenous immune globulin; Group II: oral prednisone and Group III: survey. It has been defined as a rapid answer a platelet count $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ and partial answer a platelet count $< 50\,000/\text{mm}^3$ at third to fourth day of treatment.

Results: There were 37 episodes: 13 inaugural and 24 recurrence. The male to female sex ratio was 1:2,2. The medium age was of $5,2 \pm 2,9$ years. The length of stay was of $5,5 \pm 3,7$ days. In the anamnesis there was a history of infection in 51% of the cases. The clinical presentation was of purple in 89% of the cases and of active bleeding in 51% of the cases. There was no occurrence of intracranial haemorrhage. The Groups I, II and III included 23, 8 and 6 episodes, respectively. The initial average platelet count was of $7\,000/\text{mm}^3$ in Group I, $14\,000$ in Group II and $37\,000$ in Group III. No significant differences between the groups has been verified, either in the rapid answer nor in the partial answer.

Conclusion: In the present study no occurrence of intracranial haemorrhage has been verified in spite of the referred platelet values. The therapeutic answer to intravenous immune globulin versus oral prednisone was similar. The survey seems to be an adequate measure in children with platelet counts $> 20\,000\text{ mm}^3$ and without active bleeding.

Key-Words: Child, immune thrombocytopenic purpura, oral prednisone, intravenous immune globulin.

Correspondência: Beatriz Sousa
Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Luzia
Estrada de Santa Luzia
4901-858 Viana do Castelo
Telefone: 258 802 444
Fax: 258 821 132

Aceite para publicação em 13/08/2000.
Entregue para publicação em 12/07/2000.

Introdução

A púrpura trombocitopénica imune (PTI) é a causa mais frequente de trombocitopenia na criança. Apesar de uma evolução natural geralmente favorável, a complicação mais temida é a hemorragia intracraniana, cujo risco aumenta com valores de plaquetas inferiores a 20 000/mm³. O presente estudo tem como objectivo a análise dos diferentes aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolução desta patologia.

Material e métodos

Foi efectuado um estudo retrospectivo do total dos episódios de PTI ocorridos no Serviço de Pediatria entre 1996 e 1999.

Os critérios de inclusão, no presente estudo, foram os seguintes: (1) idade do doente superior a 6 meses e inferior a 15 anos, (2) contagem total de plaquetas inferior a 150 000/mm³, (3) valores de hemoglobina, número total de leucócitos e contagem diferencial compatível com PTI, (4) exclusão de outras causas de trombocitopenia. A amostra global incluiu os episódios inaugurais de PTI e as recidivas.

A recidiva foi definida como um retorno do número total de plaquetas para valores inferiores a 150 000/mm³.

Em cada episódio, foram registados os seguintes parâmetros: 1 - sexo e idade do doente; 2 - infecções, imunizações e terapêuticas farmacológicas nas quatro semanas que precederam o internamento; 3 - quadro clínico inicial: púrpura (petéquias, equimoses e enantema petéqui) e/ou hemorragia activa; 4 - hemograma com contagem de plaquetas confirmada em lâmina; 5 - outros exames auxiliares de diagnóstico, nomeadamente estudo da coagulação (tempo de protrombina, tempo de trombo-plastina parcial activado), doseamento de imunoglobulinas (A, G e M), anticorpos antiplaquetários, anticorpos anti-nucleares, estudo do complemento (fracções C3, C4 e CH100) e mielograma; 6 - resposta terapêutica; 7 - efeitos laterais observados.

A amostra foi dividida em três grupos consoante a abordagem terapêutica: Grupo I: imunoglobulina G endovenosa, 400 a 1 000 mg/kg/dia em toma única diária durante um a cinco dias; Grupo II: prednisolona oral, 2 a 4 mg/kg/dia divididos em três tomas diárias durante sete dias e *desmame* progressivo e Grupo III: vigilância clínica e analítica.

A decisão terapêutica baseou-se numa contagem de plaquetas inferior a 20 000/mm³ e/ou presença de hemorragia activa.

A eficácia terapêutica foi avaliada pela realização de hemogramas com contagem de plaquetas. Foi definida

como resposta rápida uma contagem de plaquetas superior ou igual a 50 000/mm³ e como resposta parcial uma contagem inferior a 50 000/mm³ ao terceiro ou quarto dia de tratamento.

A análise estatística incluiu o cálculo da média e desvio padrão e, para avaliação da resposta terapêutica, o teste do χ^2 , sendo este considerado significativo quando $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos no estudo um total de 37 episódios de PTI: 13 inaugurais e 24 recidivas. O número médio de episódios por ano foi de $9,2 \pm 1,2$.

A relação sexo masculino/sexo feminino foi de 1:2,2. A idade média foi de $5,2 \pm 2,9$ anos. O tempo médio de internamento foi de $5,5 \pm 3,7$ dias.

Em relação aos antecedentes, houve registo de infecção de provável etiologia vírica em 51% (19/37) dos episódios, dos quais 89% (17/19) corresponderam a infecções das vias respiratórias superiores. Houve um caso de parotidite e um de gastroenterite. Não foi registada nenhuma imunização.

O quadro clínico foi de púrpura em 89% (33/37) e de hemorragia activa em 51% (19/37) dos episódios. Registaram-se oito casos de gengivorragia, sete de epistaxis, três de hematúria (um dos quais hematúria macroscópica), dois de melenas, um de hemorragia conjuntival, um de hematemese e um de rectorragia. Em seis episódios ocorreram mais do que um tipo de hemorragia. Em 5% (2/37) dos episódios, o diagnóstico resultou de achado analítico ocasional realizado durante o seguimento de um episódio inaugural de PTI. Não foi observado nenhum caso de hemorragia intracraniana.

A contagem plaquetária inicial variou entre 2 000 e 100 000/mm³, sendo inferior a 20 000/mm³ em 89% (33/37) e inferior a 5 000/mm³ em 30% (11/37) dos episódios. O estudo da coagulação (realizado em sete episódios), o mielograma (em três episódios), o doseamento das imunoglobulinas (em sete episódios) e o estudo do complemento (em cinco episódios), apresentaram valores normais. Os anticorpos antiplaquetários realizados em nove casos, foram positivos em dois (22%). Os anticorpos anti-nucleares, efectuados em dez casos, foram negativos.

Os Grupos I, II e III incluíram 23, 8 e 6 episódios de PTI, respectivamente (quadro I). A contagem média inicial de plaquetas foi de 7 000, 14 000 e 37 000/mm³ nos Grupos I, II e III, respectivamente.

Foi verificada uma resposta rápida em 71,4% e uma resposta parcial em 28,6% do número total dos episódios. No Grupo I, foi registada uma resposta rápida em 63,6% e uma resposta parcial em 36,4% dos episódios; no Grupo II, a resposta rápida ocorreu em 87,5% e a

resposta parcial em 12,5%; no Grupo III, verificou-se uma resposta rápida em 80% e uma resposta parcial em 20% (Gráfico 1). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes Grupos, quer na resposta rápida, quer na resposta parcial.

QUADRO I
Características dos grupos terapêuticos

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Episódios de PTI (total)	23	8	6
Idade média (anos)	4,50	6,12	6
Plaquetas/mm ³ (valor inicial)	7 000	14 000	37 000
Plaquetas/mm ³ (D3-D4)	121 900	104 800	88 400

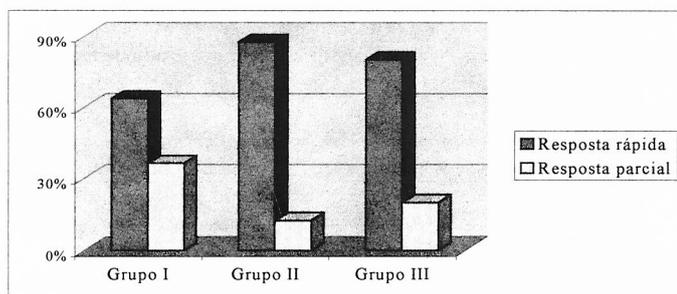


Gráfico 1: Resposta terapêutica.

Foram registados efeitos laterais da terapêutica em 21,7% dos episódios no Grupo I: náuseas, vômitos e febre em quatro casos e febre isolada num caso.

Discussão

A púrpura trombocitopénica imune é uma das patologias hematológicas adquiridas mais frequentes na infância, apresentando uma incidência média de 1/10 000 crianças / ano. A sua história natural é benigna e o seu prognóstico excelente, apresentando resolução espontânea em cerca de 80% a 90% dos casos ^(1, 2).

Afecta predominantemente crianças entre os 4 e 8 anos de idade, aspecto comprovado no presente estudo

(idade média de 5,2 anos). O sexo feminino e masculino são igualmente afectados até à adolescência, altura a partir da qual se verifica um predomínio do sexo feminino. Nós constatamos um predomínio de crianças do sexo feminino.

Em relação aos antecedentes, aproximadamente 70% dos episódios de PTI são precedidos por infecções víricas e/ou imunizações por vírus vivos ^(3, 4, 5). Nos episódios avaliados, uma infecção das vias respiratórias superiores de provável etiologia vírica esteve presente em cerca de metade dos casos. Não houve registo de ingestão medicamentosa ou de imunização, nomeadamente da vacina recombinante anti-hepatite B, recentemente associada a casos de PTI ⁽⁵⁾.

Quanto ao quadro clínico, a PTI tem um início agudo e manifesta-se, na maioria das vezes, por hemorragias cutâneo-mucosas. Esta apresentação clínica foi observada em 89% dos nossos casos. Uma hemorragia activa transitória esteve presente em cerca de metade dos episódios. As gengivorragias e as epistaxis foram as manifestações hemorrágicas mais frequentes e ocorreram em crianças com contagens plaquetárias entre 2 000 e 17 000/mm³. As manifestações hemorrágicas mais graves, macrohematúria e melenas, ocorreram com valores plaquetários de 18 000. Em dois episódios, com 8 000 e 19 000 plaquetas/mm³, não se registou qualquer sintomatologia. Esta dissociação clínico-analítica faz pressupor a presença de uma disfunção plaquetária subjacente, tal como a presença de anticorpos anti-plaquetários, para além da trombocitopenia ^(8, 9).

A complicação mais grave e simultaneamente a mais temida é a hemorragia intracraniana que apresenta, segundo a maioria dos autores, uma incidência inferior a 0,5% e cujo risco de ocorrência aumenta com valores plaquetários inferiores a 20 000 ^(6, 7). Nesta série, apesar de valores plaquetários inferiores a 20 000 em 89% dos episódios, não verificamos nenhum caso de hemorragia intracraniana, aspecto que poderá ser explicado pelo número reduzido de casos no estudo associado à baixa incidência desta complicação.

Apesar de apresentar geralmente uma evolução natural para a cura sem sequelas, existe uma grande controvérsia acerca da necessidade ou não de tratamento médico das crianças com PTI. A maioria dos autores é unânime em aceitar que contagens plaquetárias inferiores a 20 000/mm³, hemorragia activa ou hemorragia retiniana estão directamente relacionadas com *hemorragia associada a risco de vida*, nomeadamente a hemorragia intracraniana. Nesse sentido, a terapêutica visa essencialmente uma elevação rápida e persistente do número de plaquetas. Apesar das plaquetas serem geralmente competentes do ponto de vista funcional nesta entidade e de existir uma boa reserva medular destas, o risco de hemorragia grave

será, teoricamente, tanto menor quanto mais rápido for o aumento da contagem plaquetária.

De um modo geral, o tratamento consiste na administração de corticosteroides (oral ou endovenosa) ou imunoglobulina G endovenosa, sendo referidos, para ambos, vários esquemas terapêuticos (diferentes doses e duração de tratamento) com igual eficácia. Num trabalho efectuado por Carcao MD e col., no qual foi administrada prednisona oral numa dose de 4 mg/kg/dia, durante quatro dias, foi constatada uma eficácia clínica semelhante à imunoglobulina G, para além das vantagens inerentes a este esquema terapêutico, nomeadamente, baixo custo, administração por via oral e ausência de transmissão de doenças infecciosas⁽¹³⁾. Num outro trabalho, Warriar I. e col. demonstraram eficácia sobreponível em esquemas de imunoglobulina G administrada na dose de 250, 400 e 500 mg/kg/dia vs 1 g/kg/dia, ambos durante dois dias⁽¹⁴⁾. Neste estudo, apesar de não se ter verificado uma uniformização nos esquemas terapêuticos adoptados no Grupo I e II, quer relativamente à dose, quer em relação à duração do tratamento, podemos constatar uma resposta terapêutica sobreponível em ambos os grupos. A vigilância clínica, medida adoptada no Grupo III, constituído por episódios de PTI com valores plaquetários superiores a 20 000 e sem hemorragia activa, revelou aparentemente, uma eficácia semelhante aos outros grupos.

Em nenhum dos episódios ocorreram efeitos adversos significativos. Verificaram-se apenas náuseas, vômitos e febre, que cederam facilmente à administração de paracetamol, no Grupo que efectuou imunoglobulina⁽³⁾.

No presente estudo, todas as crianças com contagem plaquetária inferior a 20 000/mm³ e/ou hemorragia foram submetidas a terapêutica. A ausência de diferença significativa na resposta terapêutica à imunoglobulina G vs corticosterapia fundamenta e é um dos motivos da controvérsia actual sobre a abordagem farmacológica da PTI⁽¹⁵⁾. A vigilância, com restrição da actividade física e evicção de fármacos anti-agregantes plaquetários parece ser uma medida adequada em crianças sem hemorragia activa e com valores plaquetários superiores a 20 000/mm³ e constitui, nestas situações, uma abordagem consensual para a maioria dos autores^(2, 10, 14).

Bibliografia

1. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin N Am* 1996; 43(3): 757-72.
2. Modak SI and Bussel JB. Treatment of children immune thrombocytopenic purpura: Are you closer to resolving the dilemma? *J Pediatr* 1998; 133: 313-4.
3. Bolton-Maggs PHB, Moon I. Assessment of UK practice for management of acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura against published guidelines. *Lancet* 1997; 350: 620-3.
4. Tarantino M, Goldsmith G. Treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1998; 35 (1 suppl 1): 28-35.
5. Ronchi F, Cecchi P, Falcioni F, Marsciani A, Minak G, Muratori G et al. Thrombocytopenic purpura as adverse reaction to recombinant hepatitis B vaccine. *Arch Dis Child* 1998; 78: 273-4.
6. Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura: Why treat? *J Pediatr* 1999; 134: 3-4.
7. Lilleyman JS. Treatment of childhood immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344: 1155-6.
8. Freedman J, Garvey MB, Elinder G and Blanchette VS. Directions for research in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998; 424: 82-4.
9. Rand ML and Dean JA. Platelet function in autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998; 424: 57-60.
10. Kuhne T, Elinder G, blanchette VS and Garvey B. Current management issues of childhood and adult immune thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998; 424: 75-81.
11. Sousa PO, Ferrão A and Esaguy A. Púrpura trombocitopénica imune: Atitudes terapêuticas. *Acta Paediatr Port* 1996; 27(2): 499-502.
12. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, Veber B et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993; 123: 989-95.
13. Carcao MD, Zipursky A, Butchart S, Leaker M and Blanchette VS. Short-course oral prednisone therapy in children presenting with acute immune thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998; 424: 71-4.
14. Warriar I, Bussel JB, Valdez L, Barbosa J, Beardsley and the Low-Dose IVIG Study Group. 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.
15. Ferreira M, Marques L and Barbor J. Púrpura trombocitopénica imune na criança: Controvérsias. *Nascer e Crescer* 1998; 7(1): 36-41.