

## Púrpura Trombocitopénica Imune na Criança. Casuística do Hospital Distrital de Faro

ELSA ROCHA, CARLA MOÇO, MANUELA CALHA, MARGARIDA SILVA, VIRGÍLIO NEREU, PAULINA SANTOS

*Serviço de Pediatria  
Hospital Distrital de Faro*

### Resumo

A Púrpura Trombocitopénica Imune (PTI) é uma das doenças hematológicas mais frequentes na infância, habitualmente de curso benigno, mas controversa pelas diferentes atitudes na investigação diagnóstica e terapêutica.

Analisaram-se os 46 casos clínicos de crianças internadas no Serviço de Pediatria do Hospital Distrital de Faro entre Janeiro/1983 e Julho/1995. Verificou-se uma maior incidência no grupo etário inferior aos 5 anos (72%). Na maioria dos casos houve antecedentes de doença infecciosa (78%). Nenhuma criança teve hemorragia do Sistema Nervoso Central. Em 85% dos casos foi realizado medulograma, que se revelou em todos compatível com o diagnóstico. Não houve diferença significativa no tempo médio de normalização do número de plaquetas, nos doentes mantidos em vigilância ( $12,05 \pm 1,48$  dias) ou submetidos a corticoterapia ( $11,50 \pm 1,88$  dias), contrariamente aos tratados com imunoglobulina ( $4,95 \pm 0,47$  dias). A remissão espontânea ocorreu em 87% das crianças tendo evoluído para a cronicidade 13% dos casos.

**Palavras-chave:** Púrpura Trombocitopénica Imune, Criança.

### Summary

Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) is one of the most common hematological disease in infancy. Although it is usually benign, controversy remains regarding the different diagnostic and therapeutic approaches. The authors reviewed a total of 46 children admitted to the Pediatric Department of Faro District Hospital, between January 1983 and July 1995. A greater incidence was noted in the age group below 5 years (72%). The majority of cases were preceded by an infection (78%). No Central Nervous System haemorrhage, was found. Bone marrow examination was done in 85% of children, which was compatible with the diagnosis in all cases. The average time taken for the platelet count to become normal was not significantly different between groups treated with supportive measures and corticosteroids ( $12,05 \pm 1,48$  days and  $11,50 \pm 1,88$  days respectively). The average time was however significantly reduced in the group treated with intravenous gammaglobulin ( $4,95 \pm 0,47$  days). Spontaneous remission occurred in 87% of children, whilst 13% followed a chronic course.

**Key-words:** Immune Thrombocytopenic Purpura, Children.

### Introdução

A Púrpura Trombocitopénica Imune (PTI) é uma das doenças hematológicas mais frequentes na criança. Tem uma incidência de 4 a 6: 100 000 e ocorre predominantemente no grupo etário dos 2 aos 6 anos<sup>(1, 2)</sup>.

O início da doença é habitualmente agudo, com hemorragias da pele e mucosas e é precedido na maioria dos casos por doença infecciosa<sup>(1, 3)</sup>.

A análise do sangue periférico revela uma trombocitopenia isolada, geralmente com um número de plaquetas inferior a  $20\ 000/\text{mm}^3$  e o exame da medula óssea apresenta celularidade normal ou aumentada, com número elevado de megacariócitos<sup>(2)</sup>.

Acompanha-se de fenómenos hemorrágicos de gravidade variável. A hemorragia intracraniana é a complicação mais grave, muitas vezes letal, com uma incidência habitualmente referida de 1%, mas recentemente calculada por Lilleyman em 0,1%<sup>(4-6)</sup>. Esse risco, associado ao objectivo de abreviar a duração da doença, tem conduzido a diversas opções terapêuticas, que no entanto se mantêm controversas<sup>(3, 7-11)</sup>.

Considera-se uma doença benigna, com remissão espontânea na maioria dos casos (90% entre as 9 e as 12 semanas) <sup>(3)</sup>.

Perante o número relevante de doentes internados no nosso Serviço com este diagnóstico, interrogámo-nos relativamente ao curso da doença, à necessidade da realização de medulograma como exame de rotina no momento do diagnóstico e à eficácia das diferentes atitudes terapêuticas utilizadas durante o período de tempo estudado.

### Material e Métodos

Efectuou-se um estudo retrospectivo, incluindo todas as crianças com idade inferior a 15 anos internadas no Serviço de Pediatria do Hospital Distrital de Faro (HDF) com o diagnóstico de PTI, no período de 1 de Janeiro de 1983 a 31 de Julho de 1995 (total de 12 anos e 6 meses).

Foram consultados todos os processos de internamento e de consulta de Pediatria Geral e de Hematologia.

Avaliaram-se os seguintes parâmetros: idade, sexo, estação do ano, antecedentes de doença infecciosa no período de 4 semanas antes do diagnóstico, duração dos sintomas até ao diagnóstico, quadro clínico, valores de hemograma, medulo-grama, terapêutica instituída e evolução.

Foram critérios de inclusão: trombocitopenia no sangue periférico (contagem de plaquetas inferiores a 100 000/mm<sup>3</sup>) e ausência clínica ou analítica de outras causas para a trombocitopenia, eritrograma e leucograma normais e exame físico na admissão sem outras alterações para além das manifestações hemorrágicas da doença.

Considerou-se 3 grupos de terapêutica: I – suporte (repouso no leito e vigilância de hemorragia), II – imunoglobulina endovenosa (ev) e III – corticoide oral (prednisona), que foram comparados no que se refere ao número de plaquetas na altura da apresentação e ao número de dias de recuperação.

Definiu-se PTI crónica quando a trombocitopenia persistiu para além de 6 meses.

Do total de 60 processos, 14 foram excluídos, 10 por transferência para outra instituição ou por abandono da consulta, e 4 por associação de diferentes terapêuticas no episódio inicial, o que dificultava a comparação dos diferentes grupos estabelecidos.

**Análise estatística** – Os dados estão expressos como média ( $\pm$  desvio padrão). Na comparação entre os grupos foi utilizado o teste de qui quadrado para o sexo e a ANOVA (com correcção Bonferroni) para a idade, número de plaquetas inicial e tempo de recuperação (dias). A hipótese nula foi rejeitada quando p inferior a 0,05.

### Resultados

No grupo das 46 crianças estudadas, 21 (46%) eram do sexo feminino e 25 (54%) do sexo masculino.

Constatou-se que 33 (72%) tinham idade igual ou inferior a 5 anos, tendo 6 (13%) destas menos de 1 ano (Fig. 1). A idade média foi de  $4,2 \pm 0,7$  anos.

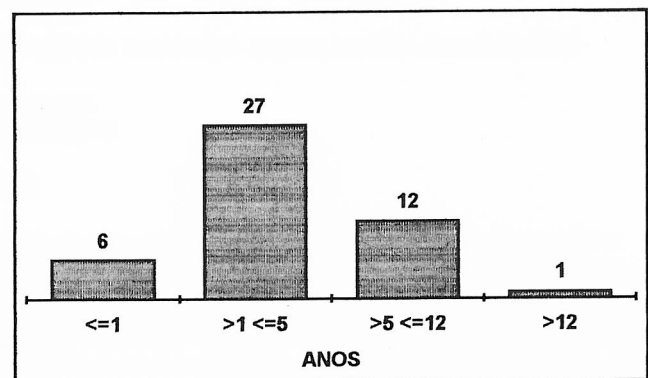


FIG. 1 – Distribuição etária.

A distribuição anual foi simétrica com uma média de 4 crianças por ano.

O menor número de casos registou-se no Outono, 6 (13%), com distribuição equitativa nas restantes estações (Fig. 2).

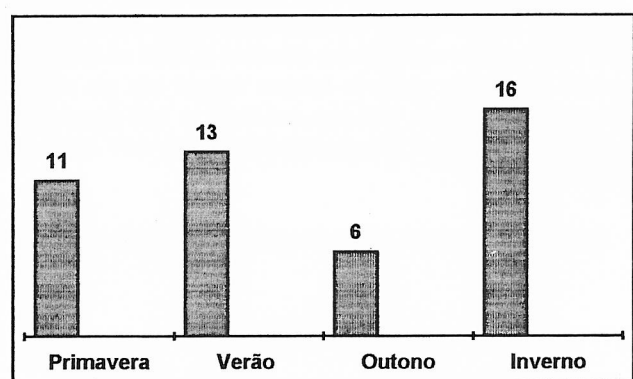


FIG. 2 – Distribuição sazonal.

Em 36 crianças (78%), encontraram-se antecedentes de doença infecciosa, salientando-se o catarro respiratório superior em 17 e as doenças exantemáticas em 10 das quais 6 casos de varicela, 2 de rubéola e 2 de exantema súbito. Registaram-se ainda 4 amigdalites, 2 parotidites, 1 infecção urinária baixa, 1 otite média aguda e 1 herpes labial.

Todos os doentes apresentaram petéquias e equimoses. Ocorreram ainda epistaxis em 8 (17%) crianças, gengivorragias em 5 (11%), hematúria microscópica em 5 (11%) e hemorragia digestiva em 2 (4%). Não foram registadas hemorragias do SNC (Fig. 3).

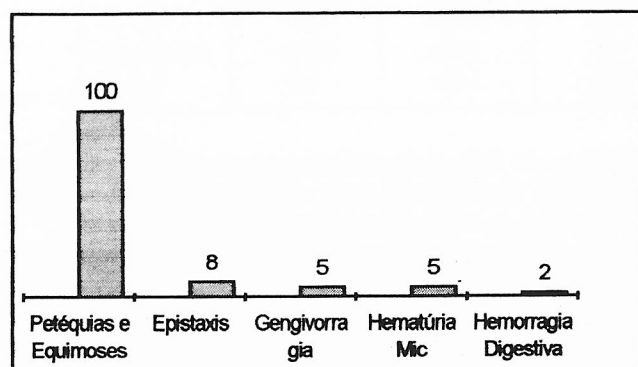


FIG. 3 - Sintomatologia

O tempo que decorreu entre o início da sintomatologia variou entre 1 dia e 3 meses sendo igual ou inferior a 4 dias em 31 crianças (79%). Em 7 crianças não encontramos este registo.

A contagem de plaquetas à entrada foi abaixo de 60 000/mm<sup>3</sup> em todos os doentes, e igual ou inferior a 10 000/mm<sup>3</sup> em 56%.

O medulograma foi efectuado em 39 (85%) crianças. Não foram encontradas alterações morfológicas ou maturativas das séries granulocítica e eritrocítica, e as alterações da série megacariocítica foram em todos compatíveis com o diagnóstico de PTI.

Foi instituída terapêutica de suporte em 19 crianças (41%), corticoterapia (prednisona oral na dose de 1 a 2 mg/kg/dia durante 3 semanas) em 6 (13%) e imunoglobulina endovenosa na dose de 400 mg/kg/dia no máximo de 5 dias em 21 (46%). As características dos três grupos são expressas na tabela 1.

TABELA 1  
Grupos Terapêuticos

	Vigilância (I)	Imunoglobulina (II)	Corticoide (III)
Idade	5,2 ± 0,9	3,8 ± 0,7	3,6 ± 0,7
Sexo M/F	9/10	13/8	3/3
N.º de plaquetas inicial (média ± desvio padrão)	22530 ± 3420	12570 ± 2300	11670 ± 3910
Tempo de recuperação (dias)	12,05 ± 1,48	4,95 ± 0,47	11,50 ± 1,88

Não há diferença significativa entre os 3 grupos, no que se refere ao sexo e idade.

O número de plaquetas inicial foi significativamente mais alto nos doentes apenas mantidos em vigilância (22530 ± 3420/mm<sup>3</sup>), quando comparado com o grupo que fez corticoterapia (11670 ± 3910/mm<sup>3</sup>), com p=0,033, mas não significativo comparativamente ao grupo tratado com imunoglobulina (12570 ± 2300/mm<sup>3</sup>) (Tabela 1).

O tempo médio de normalização das plaquetas foi significativamente mais rápido nos doentes medicados com imunoglobulina (4,95 ± 0,47 dias), quando comparado com os outros 2 grupos, com p = 0,0001. Não foi encontrada diferença significativa nos grupos submetidos a corticoterapia (11,50 ± 1,84 dias) ou a terapêutica de suporte (12,05 ± 1,48 dias).

Não foi efectuada esplenectomia em nenhum doente.

Das 46 crianças estudadas, 22 (48%) tiveram alta hospitalar ainda com trombocitopenia isolada mas sem manifestações hemorrágicas. Não se registaram reinternamentos por hemorragia activa. Estes doentes foram seguidos em ambulatório na Consulta de Hematologia Pediátrica.

Obteve-se remissão em 87% das crianças e evoluíram para a cronicidade 6 (13%). Dado o pequeno número de casos, não foi possível analisar estatisticamente a correlação da evolução para a cronicidade com o grupo terapêutico inicial (vigilância 2/19, imunoglobulina 4/21 e corticoide 0/6).

Em relação aos doentes crónicos, 4 (67%) eram do sexo feminino e 3 (50%) tinham idade igual ou superior a 5 anos. Apenas em 2 crianças (33%) houve doença infecciosa prévia. O número de plaquetas no momento do diagnóstico foi superior a 20 000/mm<sup>3</sup> em 5 doentes. O tempo de sintomatologia até ao diagnóstico foi superior a 1 mês em 3 crianças. Tiveram alta da consulta 5 doentes, após 2 anos sem trombocitopenia e 1 foi transferido para Hospital Central para eventual terapêutica imunossupressora (Tabela 2).

## Discussão

A PTI, apesar de se tratar de uma doença benigna, mantém-se matéria de inúmeros estudos, traduzindo as controvérsias existentes em relação à atitude de investigação diagnóstico e à instituição terapêutica (7, 8, 10, 12).

Na nossa casuística, o grupo etário mais afectado foi o das crianças com idade igual ou inferior a 5 anos, sem predomínio de sexo, registando-se em 78% doença infecciosa prévia, o que está de acordo com a literatura consultada (1, 12).

Não se registou nenhum caso de hemorragia do SNC, o que confirma a raridade de repercussões clínicas graves da trombocitopenia (3, 4).

TABELA 2  
PTI crónica

Doente N.º	Idade	Sexo	Antecedentes Infeciosos	Plaquetas entrada (x10 <sup>9</sup> /L)	Tempo até diagnóstico	Terapêutica inicial	Tempo até alta (anos)
1	9M	M	CRS	9	1 mês	IgG	3
2	5A	F		27	8 dias	Vigilância	2
3	11A	F		29	3 meses	Corticóide	3
4	3A	M	CRS	33	15 dias	IgG	2
5	10A	F		23	1 mês	IgG ev	não teve alta
6	3A	F		20	3 dias	IgG	2

Em 67% das crianças os sintomas duravam há menos de 4 dias, confirmando o carácter agudo desta entidade clínica (1, 3).

De acordo com as séries consultadas, os valores de plaquetas eram inferiores a 60 000/mm<sup>3</sup> em todas as crianças, sendo em 54% inferiores a 10 000/mm<sup>3</sup> (13, 14).

Sendo a PTI uma doença que evolui na maioria dos casos para a cura, é controversa a necessidade de realização em todos os doentes de múltiplos exames auxiliares de diagnóstico, nomeadamente pesquisa de anticorpos antiplaquetários e medulograma (10, 15, 16).

Uma vez que no laboratório do nosso hospital não se realiza a pesquisa de anticorpos antiplaquetários, este exame era requisitado a um Hospital Central, de acordo com protocolo estabelecido entre estas duas instituições, sendo reservado para os doentes que evoluíram para a cronicidade.

Até 1992, a medulograma era realizado por rotina em todas as crianças internadas com o diagnóstico de PTI, sendo o número de megacariócitos normal ou aumentado em todos os exames efectuados. A partir desta data, reservámos a sua realização aos doentes que apresentavam suspeita de outra patologia hematológica, aos que não entravam em remissão num período de 2 a 3 semanas e aos que necessitavam de terapêutica com corticoides, o que está de acordo com as recomendações actuais (3).

A mortalidade elevada da hemorragia do SNC associada ao objectivo de abreviar a duração da doença, tem conduzido a diversas atitudes terapêuticas. Se alguns autores concluem que o melhor tratamento para a PTI é a não intervenção (9-11), outros defendem que a utilização de corticoides em doses baixas (0,25 mg/kg/dia durante 2 a 3 semanas) (2, 3, 17) e mais recentemente da gamaglobulina endovenosa,

nas doses de 400 mg/kg/dia durante 5 dias, conduzem a uma subida de plaquetas mais rápida, diminuindo a duração da doença e o tempo de internamento (3, 7, 8, 18).

Até 1989 os nossos doentes não faziam qualquer terapêutica durante o internamento para além de repouso. Os corticoides eram instituídos nos casos refractários ou que apresentavam hemorragia activa. A partir desta data, motivados pela rapidez de acção, aparente inocuidade dos efeitos acessórios descritos e diminuição do período de internamento, passámos a utilizar gamaglobulina endovenosa nas doses indicadas.

Em relação à média de tempo de normalização do número de plaquetas, não houve diferença significativa nos doentes mantidos em vigilância, comparativamente aos submetidos a corticoterapia, facto já concluído por outros autores (14, 19, 20). Contrariamente, a imunoglobulina demonstrou ser significativamente mais eficaz, o que está de acordo com outras publicações (14, 21, 22) (Tabela 1). Apesar da gamaglobulina endovenosa diminuir significativamente a duração da doença e o tempo de internamento, os seus elevados custos económicos, os riscos actualmente descritos, nomeadamente hepatite C (23) e a não interferência na evolução da doença para a cronicidade, levam a ponderar o seu uso generalizado, reservando-a especialmente para crianças com manifestações hemorrágicas graves, indicação cirúrgica urgente ou que não respondam à terapêutica de suporte ou corticoides (3, 9).

Não ocorreram reacções adversas durante o tratamento. Segundo as séries consultadas e a bibliografia mais recente, o tratamento farmacológico deverá ser reservado a doentes com PTI moderada a grave (Tabela 3), privilegiando-se os critérios clínicos em relação aos laboratoriais na decisão terapêutica (2, 3).

TABELA 3  
Classificação clínica da PTI (2)

PTI LIGEIRA - Equimoses e petéquias. Epistaxis ocasionais. Interferência com a actividade diária pequena ou nula.
PTI MODERADA - Manifestações mais graves na pele com algumas lesões mucosas e epistaxis ou menorragias.
PTI GRAVE - Episódios de hemorragia (epistaxis, melenas e/ou menorragias) necessitando de internamento hospitalar e/ou transfusão de sangue - sintomas interferindo gravemente com a qualidade de vida.

Não ocorreram reinternamentos por hemorragia activa nos 22 doentes que tiveram alta hospitalar com trombocitopenia, o que reforça o carácter benigno da doença. Alguns autores contrariam mesmo a hospitalização destes doentes, na ausência de hemorragia activa, desde que esteja estabelecido o diagnóstico<sup>(3, 10)</sup>.

Na maioria das crianças que evoluíram para a cronicidade estavam presentes os critérios habitualmente referidos como indicadores desta evolução: predomínio do sexo feminino, média de idades ligeiramente superior aos restantes doentes, ausência de doença infecciosa prévia, maior número de plaquetas no momento do diagnóstico e uma maior duração da sintomatologia até ao diagnóstico<sup>(2, 13, 24)</sup> (Tabela 2).

Esta análise reforça a tendência actual de considerar a PTI uma doença benigna, conduzindo-nos a uma atitude menos intervencionista em termos de investigação diagnóstica e atitude terapêutica.

#### BIBLIOGRAFIA

- Nathan D, Oski F. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993: 1561-95.
- Bolton-Maggs PHB. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Current Pediatrics* 1995; 5: 181-5, 1035-6.
- Eden OB, Lilleyman JS. Guidelines for management of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1056-58.
- Woemer S, Abildgaard CF, French BN. Intracranial haemorrhage in children with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Pediatrics* 1991; 67 (4): 453-60.
- Reis MIL, Dias JA, Fraga A, Cunha I, Vilas Boas A, Andrade J. Púrpura Trombocitopénica Idiopática Aguda na Criança – Nova perspectiva terapêutica. *Rev Port Pediatr* 1988; 19: 197-200.
- Lilleyman JS. Intracranial haemorrhage in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Dis Child* 1994; 71: 251-3.
- Imbach P, D'Apuzzo V, Hirt A, Rossi E, Vest M, et al. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1: 1228-31.
- Bussel JB, Goldman A, Imbach P, Shulman I, Hilgartner MW. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenia of childhood with intravenous infusions of gammaglobulin. *J Pediatr* 1986; 106: 886-90.
- Chessels J. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: primum non nocere. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1326-8.
- Buchanan GR. Childhood acute idiopathic thrombocytopenic purpura: how many test and how much treatment is required? *J Pediatr* 1985; 106: 928-9.
- Buchanan GR. The nontreatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 107-12.
- Fialho J, Póvoa V, Braga L, Costa MGG. Púrpura trombocitopénica idiopática – Considerações a propósito de um estudo retrospectivo. *Bol Clin HCL* 1986; 43 (3-4): 79-84.
- Pina F, Lobo I, Pinho MJ, Benedito M, Maricato ML, Tamagnini G. Púrpura Trombocitopénica Imune na Criança – Casuística do Serviço de Hematologia do Centro Hospitalar de Coimbra. *Rev Port Pediatr* 1995; 26: 17-20.
- Sousa PO, Ferrão A, Esaguy A. Púrpura Trombocitopénica Imune – Atitudes Terapêuticas. *Acta Pediatr Port* 1996; 127: 499-502.
- Waters AH. Autoimmune thrombocytopenia: clinical aspects. *Semin Hematol* 1992; 29 (1): 18-25.
- Imbach P, Tani P, Berchtold W, Blanchette V, Wood L, Mc Millan R. Different forms of chronic childhood thrombocytopenic purpura defined by antiplatelet autoantibodies. *J Pediatr* 1991; 118 (4): 535-9.
- Belluci S, Charpak C, Tobelem G. Low doses versus conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomised clinical trial in 160 children and 223 adults. *Blood* 1988; 71: 1165-9.
- Imbach P, Berchtold W, Wagner HP, et al. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985; ii: 464-8.
- Esaguy A, Chagas M, Figueira A, Lobo Antunes N. Estudo comparativo da púrpura trombocitopénica imunológica com ou sem corticóides. *Rev Port Pediatr* 1984; 15: 13-19.
- Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy of children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised clinical trial. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6: 355-61.
- Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard O, Veber B, Gent M. A prospective, randomised trial of high dose immune globulin therapy, oral prednisone therapy and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993; 123: 989-95.
- Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M 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.
- Bjoro K, Froland SS, Yun Z, Samdal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinaemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994; 331: 1607-1611.
- Robb LG, Tiedeman K. Idiopathic thrombocytopenic purpura: predictors of chronic disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 502-6.

Correspondência: Elsa Rocha  
Serviço de Pediatria  
Hospital Distrital de Faro