

Trombocitopenia Imune: Desafio Diagnóstico em Dois Lactentes

Immune Thrombocytopaenia: A Diagnostic Challenge in Two Infants

Madalena Sasseti¹, Sofia Ferrito¹, Rita Marques¹, Conceição Malcata², João Franco¹, Manuela Braga¹

Acta Pediatr Port 2018;49:260-4
DOI: 10.21069/APP.2018.9784

Resumo

A trombocitopenia imune é a causa mais comum de trombocitopenia isolada de início súbito em crianças saudáveis. Atinge sobretudo crianças entre os 2 e os 10 anos e constitui um diagnóstico de exclusão, sendo importante considerar outros diagnósticos. Apresentam-se dois casos clínicos de trombocitopenia grave, particulares pela idade precoce (6 e 7 semanas) e pela referência em ambos à utilização de produtos anticólicos. Os dois lactentes foram internados e medicados com imunoglobulina, com normalização dos valores plaquetários ao fim de uma a duas semanas. Houve resolução do quadro sem complicações graves, tendo ambos mantido seguimento em consulta após o internamento. O estudo complementar revelou anticorpos antiplaquetários mediados pelo simeticone nos dois casos. Embora não tenha sido possível confirmar um diagnóstico definitivo, pretende-se alertar para o desafio diagnóstico nestes casos.

Palavras-chave: Lactente; Trombocitopenia/induzido quimicamente; Simeticone/efeitos adversos

Abstract

Immune thrombocytopaenia is the leading cause of isolated acute thrombocytopaenia in healthy children. It is observed more frequently in children aged 2-10 years old. It is a diagnosis of exclusion, so other diagnoses must be considered.

We present two cases of severe thrombocytopaenia in small infants (6 and 7 weeks of age), both using anti-colic medication. The two infants were admitted and treated with intravenous immunoglobulin, with normalisation of platelet counts in one to two weeks and complete remission without severe complications. Diagnostic studies revealed simethicone-mediated antiplatelet antibodies in both cases. Although it was not possible to confirm the diagnosis, the aim of this case report is to raise awareness of the diagnostic challenge of such cases.

Keywords: Infant; Thrombocytopaenia/chemically induced; Simethicone/adverse effects

Introdução

A trombocitopenia imune, anteriormente designada purpura trombocitopénica idiopática, é a causa mais comum

de trombocitopenia isolada de início súbito em crianças saudáveis.¹ A presença de autoanticorpos antiplaquetários é geralmente precedida por um desencadeante imunológico, como uma infeção viral (descrita em 50%-65% dos casos) ou imunização.¹ Pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais frequente dos 2 aos 10 anos, com um pico de incidência entre o segundo e o quinto ano de vida.² É um diagnóstico de exclusão, sendo importante a consideração de outros diagnósticos.

A trombocitopenia imune induzida por fármacos é rara e pode associar-se a complicações graves. Estão descritos vários mecanismos fisiopatológicos, nomeadamente a formação de novos epitopos na membrana plaquetária (diretamente pelo fármaco ou através de haptenos) ou a criação de autoanticorpos capazes de promover destruição plaquetária mesmo na ausência do fármaco.³⁻⁵ Não foram ainda identificados fatores predisponentes genéticos ou ambientais.³⁻⁵ Estão reportadas associações com mais de 100 fármacos, nomeadamente valproato de sódio, levetiracetam, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicina e heparina. Não estão descritas associações ao simeticone.⁶ Em termos clínicos, o aparecimento de sintomas surge uma a duas semanas após a exposição ao fármaco, embora possam existir intervalos maiores quando a exposição é intermitente. Após a suspensão do fármaco, os sintomas resolvem após alguns dias e a

1. Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

2. Instituto Português do Sangue, Lisboa, Portugal

Correspondência

Madalena Sasseti

madalena.sasseti.ac@gmail.com

Av. Torrado da Silva, 2805-267 Almada, Portugal

Recebido: 03/08/2016 | Aceite: 22/01/2017

contagem plaquetária normaliza ao fim de uma semana, podendo recorrer após nova exposição ao fármaco.⁷

A cólica infantil do lactente é uma situação comum, benigna e autolimitada, que surge em cerca de um terço dos lactentes nos primeiros quatro meses de vida. É causadora de grande ansiedade e *stress* parental. Existem no mercado inúmeros fármacos / produtos medicinais desenvolvidos para alívio desta situação, embora nenhum tenha demonstrado eficácia, até ao momento, em estudos controlados e aleatorizados.⁸ O simeticone é o princípio ativo de alguns desses fármacos utilizados frequentemente.

Apresentam-se dois casos clínicos de trombocitopenia imune, particulares pela idade precoce de aparecimento dos sintomas, nos quais o estudo complementar revelou anticorpos antiplaquetários mediados pelo simeticone.

Caso Clínico

Caso Clínico 1

Lactente de 6 semanas de idade, sexo masculino, caucasiano, recorreu à urgência por quadro de hematomas dispersos e lesões petequiais. Tratava-se do segundo filho de pais não consanguíneos, saudáveis. Gestação de termo, vigiada e sem intercorrências. Parto por cesariana por paragem de progressão do trabalho de parto, com índice de Apgar ao primeiro e quinto minuto de 10/10. Da somatometria ao nascer destacava-se peso de 3390 g. O grupo de sangue da mãe era O Rh negativo e do recém-nascido O Rh positivo, com teste de antiglobulina direto (TAD) negativo. Por risco infeccioso realizou avaliação analítica no primeiro dia de vida, sem alterações (hemoglobina 16,5 g/dL, leucócitos $9,8 \times 10^9$ células/L, plaquetas 226×10^9 células/L). Teve alta no quarto dia de vida sob aleitamento materno exclusivo que manteve, com progressão ponderal adequada. Realizou rastreio endócrino-metabólico e imunizações contra o vírus da hepatite B (anti-VHB) e bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Não se registaram intercorrências no período neonatal. Com 1 mês de idade, por “cólica do lactente”, iniciou toma diária de simeticone (Aero-OM® OM Pharma e Infacalm® Celsis Farmacêutica) e um suplemento alimentar composto por funcho, camomila, erva-cidreira e vitaminas do complexo B (Colimil Milte®, Milte Portugal). Cerca de um dia antes do internamento, iniciou quadro de exantema petequial localizado aos pés, associado a hematomas dispersos, sem hemorragia de mucosas, febre, prostração ou recusa alimentar. Havia referência a episódio de nasofaringite aguda duas semanas antes, autolimitada, sem necessidade de medicação. Na observação revelava bom grau de atividade, apirexia, mucosas coradas, equimoses generalizadas de

pequenas dimensões e petéquias dispersas nos pés. Sem hepatoesplenomegalia. Analiticamente apresentava hemoglobina 8,9 g/dL, volume globular médio (VGM) 91,1 fL, hemoglobina globular média (HGM) 30,3 pg (anemia normocítica normocrômica), leucócitos $7,6 \times 10^9$ células/L, plaquetas 3×10^9 células/L, esfregaço de sangue periférico sem alterações para além da trombocitopenia, nomeadamente sem alterações morfológicas das outras linhas celulares e sem agregados plaquetários, sem parâmetros de hemólise e TAD negativo. Ecografia cerebral transfontanelar sem alterações.

Foi internado com a hipótese de trombocitopenia imune e foram suspensos os fármacos / produtos anticólicas. Durante o internamento, manteve-se sempre clínica e hemodinamicamente estável. Foi medicado com imunoglobulina intravenosa (1 g/kg) no primeiro e quarto dia de internamento e transfusão de concentrado plaquetário no primeiro e segundo dia. Teve alta ao sexto dia, analiticamente com hemoglobina 7,1 g/dL, reticulócitos 2,6% e plaquetas 211×10^9 células/L, orientado para a consulta de hematologia.

Pela história de nasofaringite recente, foram pesquisadas serologias para vírus sincicial respiratório, *influenza* A e B, *parainfluenza* 1, 2 e 3 e *adenovirus*, que foram negativas. Foram efetuados estudos de imunologia plaquetária no primeiro dia de internamento, tendo sido utilizadas para a pesquisa de anticorpos antiplaquetários técnicas de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (PakPlus®, Immucor GTI Diagnostics) e a de fase sólida (MASPAT®, Sanquin). As pesquisas de anticorpos ligados às plaquetas e de anticorpos anti-medicação foram efetuadas por técnica de fase sólida (MASPAT®, Sanquin). A pesquisa de anticorpos antiplaquetários no soro e no plasma do doente foi negativa, mas tornou-se positiva na presença de Aero-OM®, e negativa quando se fez a incubação com Infacalm®. O Colimil Milte® mostrou ligação a todas as plaquetas de dador antes da incubação com o plasma do lactente. A pesquisa de anticorpos ligados às plaquetas do doente foi positiva. No soro e plasma da mãe identificaram-se anticorpos contra antígenos leucocitários (HLA) de classe I e o *cross match* entre as plaquetas do pai e o soro / plasma da mãe foi positivo.

O doente manteve seguimento em consulta de hematologia no ano seguinte ao episódio, sem reaparecimento de trombocitopenia (Tabela 1). Aos cinco meses de vida, por anemia ferropénica iniciou suplementação com ferro oral que manteve até aos 12 meses de idade.

Caso Clínico 2

Lactente de 7 semanas de idade, sexo masculino, caucasiano, admitido na urgência por exantema petequial generalizado acompanhado de equimose na pálpebra

superior. Tratava-se do primeiro filho de pais não consanguíneos, saudáveis. Sem doenças hereditárias conhecidas. Gestação de termo, vigiada e sem intercorrências. Parto eutócico com índice de Apgar ao primeiro e quinto minuto de 9/10 e peso ao nascer de 2900 g. No segundo dia de vida, foi detetada icterícia com critérios para fototerapia (bilirrubina total 12,8 mg/dL), que cumpriu durante 24 horas. Tanto o grupo de sangue da mãe como o do recém-nascido eram O Rh positivo e o TAD era negativo. Teve alta no terceiro dia de vida sob aleitamento materno suplementado com fórmula para lactentes, com progressão ponderal adequada. Realizou rastreio endócrino-metabólico e imunizações anti-VHB e BCG. Não se registaram intercorrências no período neonatal. Por “cólica do lactente” iniciou, aos 4 dias de idade, simeticone (Aero-OM®, OM Pharma) substituído no 20º dia de vida por outra marca do mesmo fármaco (Infacalm®, Celsis Farmacêutica). Quatro dias antes do internamento, iniciou quadro de exantema petequeal, inicialmente localizado à face e com generalização posterior a todo o tegumento, acompanhado de equimose na pálpebra superior direita. Sem hemorragia de mucosas, sem história de doença recente, febre, prostração ou recusa alimentar. Na observação revelava boa vitalidade, apirexia, mucosas pálidas, petéquias e pequenas sufusões atingindo toda a superfície corporal e lesão equimótica na pálpebra superior e canto interno do olho esquerdo com discreto edema periorbitário. Abdómen sem organomegalias palpáveis. Analiticamente salientava-se hemoglobina 7,4 g/dL, VGM 93,8 fL, HGM 32,9 pg (anemia normocítica normocrômica), reticulócitos 114,1 x 10⁹ células/L (5,1%), leucócitos 12,1 x 10⁹ células/L, plaquetas 5 x 10⁹ células/L, esfregaço do sangue periférico sem alterações para além da trombocitopenia, nomeadamente sem alterações morfológicas das outras linhas celulares e sem agregados plaquetários, sem parâmetros de hemó-

lise, TAD negativo. Ecografia cerebral transfontanelar sem alterações.

Foi internado com a hipótese de trombocitopenia imune e foi suspenso o simeticone. No primeiro dia de internamento apresentou pequena dejeção com sangue vivo. Durante o restante internamento, manteve-se clínica e hemodinamicamente estável. Foi medicado com imunoglobulina intravenosa (1 g/kg) no primeiro, segundo e terceiro dia de internamento, transfusão de concentrado plaquetário no primeiro e segundo dia e transfusão de concentrado eritrocitário no primeiro dia. Teve alta ao sexto dia de internamento com contagem plaquetária de 79 x 10⁹ células/L, orientado para a consulta de hematologia.

Foram pesquisadas serologias para vírus Ebstein Barr, citomegalovírus, parvovírus e herpes simplex 1 e 2, que foram negativas.

À semelhança do primeiro caso, os estudos de imunologia plaquetária foram realizados pelas mesmas técnicas laboratoriais no primeiro dia de internamento. A pesquisa de anticorpos antiplaquetários por técnica de fase sólida foi negativa, mas detetaram-se anticorpos no soro e plasma do doente na presença de Aero-OM® e de Infacalm®. A pesquisa de anticorpos ligados às plaquetas do doente foi positiva. A pesquisa de anticorpos antiplaquetários no soro e plasma da mãe foi negativa. Manteve seguimento em consulta de hematologia até aos 6 meses de idade, sem reaparecimento de trombocitopenia (Tabela 2).

Ambos os casos foram notificados ao INFARMED e a reação adversa (trombocitopenia grave) foi classificada como sendo de provável associação com os fármacos (Aero-OM® e Infacalm®). A Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária, entidade responsável pela regulação do Colimil Milte®, foi também notificada do primeiro caso.

Tabela 1. Esquema sumário da evolução analítica e terapêuticas efetuadas no caso clínico 1

	Ig + CP	CP	Ig					
	↓	↓	↓					
	Internamento				Consulta			
	D1	D2	D4	D6				
Idade	6 semanas				2 meses	3 meses	5 meses	
Hemoglobina (g/dL)	8,9	7,9	7,3	7,2	7,1	8,5	10,0	9,8
VGM (fL)	91,1	89,6	88,9	89,3	87,1	86,5	80,9	69,6
HGM (pg)	30,3	31,1	30,1	30,2	29,5	29,3	26,6	22,9
Leucócitos (x 10 ⁹ /L)	7,6	9,3	8,6	8,1	6,7	9,2	8,2	9,5
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	3	3	19	13	211	557	361	273
VMP (fL)	6,7	8,2	10,7	10,5	9,4	8,9	9,3	8,5
Reticulócitos (x 10 ⁹ /L)			62,6					38,9
Reticulócitos (%)			2,6					0,9

CP - concentrado plaquetário; D - dia; HGM - hemoglobina globular média; Ig - imunoglobulina endovenosa; VGM - volume globular médio; VMP - volume médio plaquetário.

Tabela 2. Esquema sumário da evolução analítica e terapêuticas efetuadas no caso clínico 2

	Ig + CP + CE	Ig + CP		Ig				
	↓	↓	↓	Internamento			Consulta	
	D1	D2	D3	D4	D6			
Idade	7 semanas					2 meses	3 meses	
Hemoglobina (g/dL)	7,4	8,2	12,4	12,9	12,7	12,9	12,7	11,5
VGM (fL)	93,8	91,9	90,4	90	91,6	90,6	88,6	87,1
HGM (pg)	32,9	32,3	31,6	31,5	31,5	31,6	31,4	30,5
Leucócitos (x 10 ⁹ /L)	12,1	9,8	10,4	9,1	12,1	9,7	8,9	10,1
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	5	3	7	16	43	79	222	331
VMP (fL)	12,2	7,1	-	11,4	12,9	12,3	11	10,5
Reticulócitos (x 10 ⁹ /L)	114,1							
Reticulócitos (%)	5,1							

CE - concentrado eritrocitário; CP - concentrado plaquetário; D - dia; HGM - hemoglobina globular média; Ig - imunoglobulina endovenosa; VGM - volume globular médio; VMP - volume médio plaquetário.

Discussão

Ambos os casos remetem para quadros de trombocitopenia grave de início agudo em lactentes saudáveis.

No primeiro caso, foram identificadas várias etiologias possíveis para o quadro clínico, com aspetos a favor e contra cada hipótese. Em primeiro lugar, a trombocitopenia imune era suportada pela frequência desta entidade, pela apresentação súbita, pela história prévia de infeção respiratória e pela evolução e resposta à terapêutica, apesar deste grupo etário não ser geralmente o mais afetado. Em segundo lugar, foi considerada a hipótese de trombocitopenia imune induzida por fármacos, pela exposição aos fármacos / produtos “anti-cólicas” e pela identificação de anticorpos antiplaquetários mediados pelo simeticone e ainda da ligação do Colimil® Milte® às plaquetas de dadores, embora este último resultado possa traduzir uma ligação inespecífica. Havia ainda a ponderar um quadro de trombocitopenia neonatal aloimune tendo em conta o resultado da pesquisa de anticorpos antiplaquetários na mãe e o *cross match* entre as plaquetas do pai e o soro / plasma da mãe. Contra esta hipótese havia a destacar, mais uma vez, a idade do lactente e o facto de apresentar um valor de plaquetas de 226 x 10⁹ células/L no primeiro dia de vida. Já no segundo caso, a hipótese de trombocitopenia imune foi considerada menos provável, tendo em conta a idade e a ausência de quadro clínico prévio compatível. A trombocitopenia neonatal aloimune de apresentação tardia foi também considerada menos provável neste caso, pela idade de apresentação e pelo resultado negativo na pesquisa de anticorpos antiplaquetários da mãe.⁹ A trombocitopenia imune induzida por fármacos (simeticone) foi, deste modo, considerada a hipótese

mais provável pelos aspetos contra as hipóteses acima descritas.

Em ambos os casos, o diagnóstico definitivo de trombocitopenia imune induzida por fármacos implicaria a reexposição ao fármaco e a documentação da diminuição dos valores plaquetários. A realização deste teste não foi ponderada, tendo em conta a idade dos lactentes, o risco de complicações e o facto do possível fármaco implicado não ser de utilização comum.³

Nos dois casos, a trombocitopenia acompanhou-se inicialmente por um quadro de anemia normocítica e normocrómica com reticulocitose, com TAD negativo e sem parâmetros de hemólise, que tendo em conta as manifestações hemorrágicas foi interpretada como espoliativa. A normalização das contagens plaquetárias e dos valores de hemoglobina, com respostas reticulocitárias adequadas, afastou a possibilidade de insuficiência medular e justificou não se ter complementado a investigação com medulograma em nenhum dos casos. Pela idade e risco de hemorragia intracraniana, foi decidido, nos dois casos, realizar transfusão de concentrado plaquetário e imunoglobulina endovenosa. A evolução foi favorável em ambos, sem registo de complicações ou outras intercorrências.

Apesar de ser uma etiologia rara, a trombocitopenia imune induzida por fármacos deve ser considerada perante um quadro de trombocitopenia aguda e grave, sem outra causa aparente, em lactentes com história de exposição a medicamentos.

Estes casos pretendem alertar para possíveis efeitos secundários graves associados a fármacos utilizados de forma tão comum como os referidos neste artigo. É necessário alertar sempre os pais e cuidadores que não existem medicamentos isentos de efeitos adversos.

O QUE ESTE CASO ENSINA

- Nos casos de trombocitopenia ou anemia de instalação súbita e suspeita de causa imune, deve ser considerada uma possível associação com fármacos / produtos medicinais quando existe história de utilização dos mesmos.
- A utilização de fármacos / produtos medicinais não é isenta de efeitos secundários, pelo que a sua utilização deve ser sempre ponderada, principalmente nas situações sem benefícios cientificamente comprovados.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr.^a Isabel Cunha, do Serviço de Sangue do Hospital Garcia de Orta, pela disponibilidade e colaboração prestada.

Referências

1. Scott J. Idiopathic (autoimmune) thrombocytopenic purpura. In: Kliegman RM, Stanton B, St Geme J, Schor N, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.2402-4.
2. Yee D. Causes of thrombocytopenia in children [consultado em 28 de fevereiro de 2016]. Disponível em: <https://www.up-todate.com>
3. Aster R, Bougie D. Drug-induced immune thrombocytopenia. N Eng J Med 2007;357:580-7.
4. Aster R, Curtis B, McFarland J, Bougie D. Drug-induced immune thrombocytopenia: Pathogenesis, diagnosis and management. J Thromb Haemost 2009;7:911-8.
5. van den Bemt P, Meyboom R, Egberts A. Drug-induced immune thrombocytopenia. Drug Safety 2004;27:1243-52.
6. Platelets on the web. Drug-induced thrombocytopenia [consultado em 31 de março de 2016]. Disponível em: <http://ouhsc.edu/platelets/index.html>
7. Buck M. Drug-induced thrombocytopenia: Pediatric cases from the medical literature [consultado em 31 de março de 2016]. Disponível em: <https://med.virginia.edu/pediatrics/wp-content/uploads/sites/237/2015/12/201011.pdf>
8. Perry R, Hunt K, Ernst E. Nutritional supplements and other complementary medicines for infantile colic: A systematic review. Pediatrics 2011;127:720-33.
9. Mendes L, Ferrão A, Malcata C, Morais A. Trombocitopenia neonatal aloimune: Apresentação clínica tardia. Acta Pediatr Port 2006;7:27-9.