

Nuestra experiencia en el tratamiento con gammaglobulina intravenosa en la púrpura trombopénica en la infancia

Gure esperientzia haurtzaroko purpura tronbopenikoaren tratamenduan benabarneko gammaglobulinarekin

I. Varona Pérez, B. Azúa Brea, A. Fernández-Teijeiro Alvarez, I. Astigarraga Aguirre, A. Navajas Gutiérrez, M.A. Piñán Francés

Departamento de Pediatría. Hospital Infantil de Cruces. Baracaldo, Vizcaya. Universidad del País Vasco.

Correspondencia Dra. Aurora Navajas Gutiérrez, Dpto. de Pediatría, Sección de Oncología, Hospital Infantil de Cruces, Baracaldo, Vizcaya.

RESUMEN

En el período abril 88-enero 94 recibieron tratamiento con gammaglobulina intravenosa 38 niños diagnosticados de púrpura trombopénica que presentaron factores de riesgo de sangrado. La edad media fue de 5,6 años (0-13 años). Se realizó estudio serológico en todos los pacientes de mostró hiperplasia megacariocítica en el 77,8%. En 24 pacientes (63%) se normalizó el recuento plaquetar en menos de 6 meses (formas agudas), con una evolución mayor en los 14 restantes (formas crónicas). La dosis diaria administrada fue de 1 g/kg/día en niños y de 0,4 g/kg/día en los 18 restantes. Se observó respuesta rápida cuando el recuento plaquetario superó las 40.000/mm³ en menos de 72 horas, observada en 25 casos (65,8%). La diferencia de respuesta no fue estadísticamente significativa con la dosis de 1 g (85%) respecto a 0,4 g (83,2%), ni tampoco la rapidez de respuesta, 70% frente a 61%. Como conclusión de este estudio observamos que la gammaglobulina intravenosa supone una alternativa terapéutica en los niños con PTI.

PALABRAS CLAVE

Púrpura; Trombocitopenia idiopática; Gammaglobulina intravenosa.

LABURPENA

1988ko apirila eta 1994ko urtarrilaren bitartean Purpura Tronbozitemikoz diagnostikaturiko, eta hemorragiaren arrisku faktoreak erakusten zituzten 38 umek hartu zuten Benabarneko Gamma Globulinarekiko tratamendua. Adin medioa 5'6 urte izan zen (0-13 urte) azterketa serologikoa burutu zen kasu guztietan, positibo izan zelarik %28'9an. Hezur-muina azterketa 36 gaixotan (%63) burutu zen, %72'8an Hiperplasia Megakariozitikoa azaldu zelarik. Hogeitalau gaixotan (%63) 6 hilabate

baino lehen normalizatu zen plaketen kontaketa (mota akutuak); beste 14ek (mota kronikoak) bilakaera luzeagoa izan zuten. Eguneroko dosia 1/gr/egun izan zen 20 umetan eta 0'4 mg/kg/egun beste 18etan. Erantzun azkarra mugatu zen plaketen kontaketa 40.000/mm³ zenean 72 ordu bete baino lehen (25 kasu). Erantzunaren desberdintasuna ez zen esan-casos, con resultado positivo en un 28,9% de guratsua izan, 1 gramo (%85) eta 0'4 grallos. El estudio de médula ósea realizado en 36 moko (%83'2) dosiak parekatu ezkerro, eta pacientes demostró hiperplasia megacariocítica ezta erantzunaren azkartasuna ere (%70 eta %61). Azterketa honen ondorioz ateratzen lizó el recuento plaquetar en menos de 6 meses dugu bena-barneko Gammaglobulinare-kiko tratamendua aukera terapeutikoa dela - P.T.I. aren tratamenduan.

HITZ GAKOAK

Purpura; Tronbozitemia idiopatikoa; Benabarneko Gammaglobulina.

INTRODUCCIÓN

En la infancia la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es, en un alto porcentaje de los casos, un proceso autolimitado que no precisa tratamiento. El tratamiento se reserva para aquellos pacientes con síndrome hemorrágico activo o riesgo de complicaciones graves.

A lo largo de la historia se han empleado diferentes modalidades terapéuticas como son: corticoterapia, fármacos inmunosupresores y esplenectomía⁽¹⁻⁸⁾. Otros tratamientos utilizados incluyen el danazol⁹, plasmaféresis⁽¹¹⁻¹³⁾, ácido ascórbico^(14, 15) y anti-D⁽¹⁶⁻¹⁹⁾, sobre todo en los casos refractarios y basándose en la experiencia en adultos. Desde que en 1981 Imbach^(20, 21) describió el éxito del tratamiento con gamma globulina intravenosa (GGIV) a altas dosis en la PTI infantil, esta modalidad terapéutica se ha convertido en el tratamiento de elección en la mayoría de los centros, debido a que obtiene respuestas más rápidas

que los esteroides en las cifras de plaquetas en sangre periférica en límites no considerados de riesgo de hemorragia. El freno a esta modalidad de tratamiento ha sido el coste económico del producto.

La GGIV es un derivado del plasma procedente de múltiples donantes. La OMS recomienda que las preparaciones de GGIV contengan al menos un 90% de IgG, sin fragmentos y con una distribución normal de subclase⁽²²⁾. El mecanismo de acción de la GGIV en la PTI todavía no está aclarado. Se le atribuye la capacidad de producir una disminución en el ritmo de destrucción de las plaquetas recubiertas de autoanticuerpos^(3, 21-23). Los mecanismos referidos para ejercer la citada acción incluyen desde la competencia por los receptores Fc del sistema retículo endotelial hasta la disminución en la afinidad de los receptores Fc por las IgG que recubren las plaquetas^(3, 22-27).

Describimos en este artículo los resultados obtenidos con GGIV en PTI infantiles en una muestra de 38 pacientes incluyendo tres niños que comenzaron el tratamiento en la primera publicación de este estudio (Navajas y cols., 1989)⁽²⁸⁾. Se comparan, asimismo, los efectos obtenidos utilizando dosis de 1 g/kg/día frente a 400 mg/kg/día.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo en 38 niños diagnosticados de PTI que recibieron tratamiento con GGIV en nuestro centro entre abril de 1988 y enero de 1994.

Los criterios exigidos para el diagnóstico de PTI fueron: trombocitopenia aislada, ausencia de esplenomegalia, hiperplasia o normoplasia de megacariocitos en el estudio de la médula ósea, excluyendo las

enfermedades que produzcan plaquetopenia^(16, 28).

Los criterios exigidos para el tratamiento con GGIV fueron los siguientes: PTI agudas con síndrome hemorrágico activo, PTI crónica con menos de 40.000 plaquetas/mm³ como tratamiento previo a la esplenectomía y en todos los lactantes menores de un año.

Las dosis de GGIV utilizadas entre 1988 y 1990 fueron de 1 g/kg/día. A partir de 1990 se utilizaron dosis de 400 mg/kg/día basados en los resultados obtenidos por Imbach y cols.⁽²⁰⁾.

Los preparados comerciales utilizados fueron Endobulin (inmuno AG) y Polyglobin (Bayer). El comité de farmacia juzgó su uso indistinto por las características de los productos.

La reconstitución de los preparados se hace por dilución del contenido en polvo del vial en el disolvente específico que suministra el producto. En ambos casos se administra con bomba de infusión intravenosa durante un mínimo de 6 horas.

Consideramos respuesta positiva al tratamiento con GGIV cuando el recuento plaquetario se sitúa por encima de 40.000/mm³. La respuesta se considera rápida si el paciente precisa tres o menos dosis de GGIV, lenta si precisa cuatro o cinco dosis y no respuesta si no experimenta aumento en el número de plaquetas tras recibir cinco dosis de GGIV.

El estudio estadístico se realizó por

método SIGMA de estadística básica de análisis de variables.

RESULTADOS

En nuestro estudio, de los 38 niños con PTI que precisaron tratamiento con GGIV, el 50% eran varones y el otro 50% mujeres. En las PTI agudas fueron 54% varones y 46% mujeres, en las PTI crónicas 36% fueron varones y 64% mujeres. La edad media fue de 5,65 años, con un rango de 0-13 años.

En 24 casos el número de plaquetas se normalizó en menos de 6 meses (entre ellos dos PTI neonatales) y fueron consideradas como PTI agudas. En 14 casos la evolución fue superior a los 6 meses, clasificándolas como PTI crónicas. El valor medio del número de plaquetas al iniciar el tratamiento fue de 7.763/mm³ (1.000-28.000/mm³). En el grupo de las PTI agudas la media fue de 7.458/mm³ y en el grupo de las PTI crónicas, 8.068/mm³.

En el estudio de la médula ósea realizado al diagnóstico se observó hiperplasia megacariocítica en 28 pacientes (77,8%) y normoplasia megacariocítica en 8 pacientes (22,2%). No se realizó dicho estudio en los dos pacientes diagnosticados en el período neonatal. En estos casos uno correspondió a una isoimmunización anti-Kell y el otro paciente a una PTI materna.

Se practicaron estudios serológicos en los 38 pacientes obteniéndose resultados

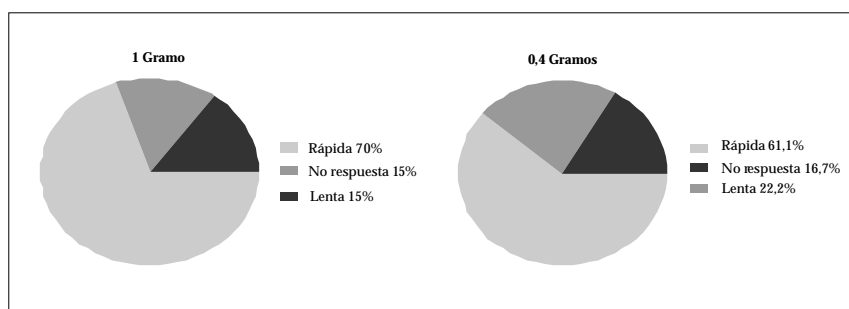


Figura 1. Púrpuras trombocitopénicas. Dosis GGIV-respuesta.

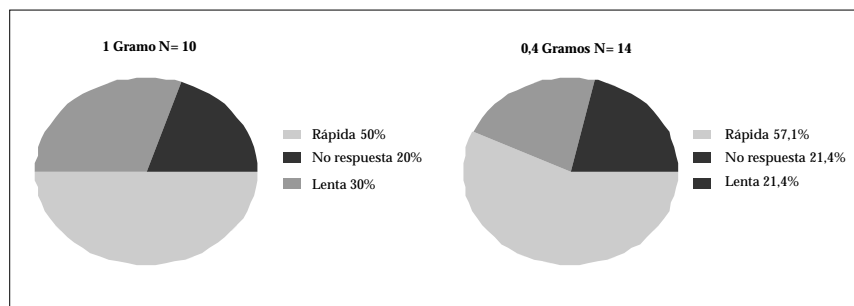


Figura 2. Púrpuras trombocitopénicas. GGIV-Agudas.

negativos en 27 de ellos y positivos en los 11 restantes. De estos últimos, en 10 se demostró infección viral reciente: Parvovirus B 19 en tres casos, varicela en otros tres, Epstein-Barr en dos casos, CMV en un caso y rubéola en otro caso. En un caso la PTI fue la primera manifestación de infección por VIH, la cual se descubrió posteriormente.

La respuesta al tratamiento con GGIV en los casos tratados con 1 g/kg/día (20 pacientes) fue rápida en el 70%, alcanzando cifras de plaquetas superiores a 40.000/mm³ en 72 horas con desaparición de la clínica hemorrágica, y lenta en el 15%, precisando 5 días hasta alcanzar cifras de 40.000/mm³. En el 15% restante no se obtuvo respuesta.

En los casos tratados con 400 mg/kg/día (18 pacientes) obtuvimos una respuesta rápida en el 61,1%, la respuesta fue lenta en el 22,2% y no obtuvimos respuesta en el 16,7% restante (Fig. 1).

En todos los casos se realizaron controles diarios de las cifras de plaquetas con objeto de suspender o no el tratamiento.

De los pacientes con PTI aguda recibieron tratamiento con GGIV a dosis de 1 g/kg/día un total de 10 pacientes, obteniendo una respuesta rápida (una dosis diaria durante 1, 2 ó 3 días) en cinco pacientes (50%), una respuesta lenta (una dosis diaria durante 4 ó 5 días) en dos pacientes (20%) y no hallando respuesta en tres pacientes (30%). Aquellas PTI agudas tra-

tadas con 400 mg/kg/día (14 pacientes) tuvieron respuesta rápida el 57,1%, respuesta lenta en un 21,4% y no respuesta en el 21,4% restante (Fig. 2).

En las PTI crónicas recibieron tratamiento con GGIV a dosis de 1 g/kg/día un total de 10 pacientes, obteniendo una respuesta rápida al tratamiento en el 90% de los casos y no respuesta en el 10% restante. Las PTI crónicas a las que se administró GGIV a dosis de 400 mg/kg/día fueron un total de cuatro pacientes, hallando una respuesta rápida al tratamiento en el 75% y una respuesta lenta en el 25% restante (Fig. 3). No obstante, estas respuestas fueron transitorias precisando dosis de mantenimiento posteriores.

Nueve pacientes del grupo de las PTI crónicas precisaron esplenectomía (64%), obteniéndose buena respuesta en cuanto al incremento del recuento plaquetario en 8 casos. Uno de ellos con infección por VIH falleció posteriormente como consecuencia de una sepsis por *Neisseria meningitidis* tipo

C. El paciente que no respondió a la esplenectomía tampoco había respondido a la administración de corticoides y VCR. Posteriormente se utilizó GGIV, danazol y vitamina C, sin resultados, falleciendo a los 15 años por hemorragia pulmonar masiva.

DISCUSIÓN

La actitud terapéutica a utilizar en las PTI infantiles sigue siendo controvertida. Con motivo de haber instaurado un protocolo de tratamiento en los casos infantiles de mayor riesgo y aprovechando un trabajo propio previo, decidimos revisar nuestros resultados.

Los datos epidemiológicos relacionados con la edad y sexo de los pacientes que precisaron tratamiento con GGIV difieren poco de los obtenidos en el estudio realizado en 1989 en nuestro centro⁽²⁸⁾. La edad media en este caso fue de 5,6 años, ligeramente superior a los 4,5 años del estudio previo. En lo referente al sexo no hemos observado el predominio de varones reflejado en el estudio inicial (78 varones frente a 55 mujeres). Entre los antecedentes patológicos sólo obtuvimos datos de infección viral previa comprobada por serología positiva en un 26% de los niños frente al 44% obtenido en el primer estudio, en el que había un claro predominio de serología positiva a rubéola (72%), diferencia que

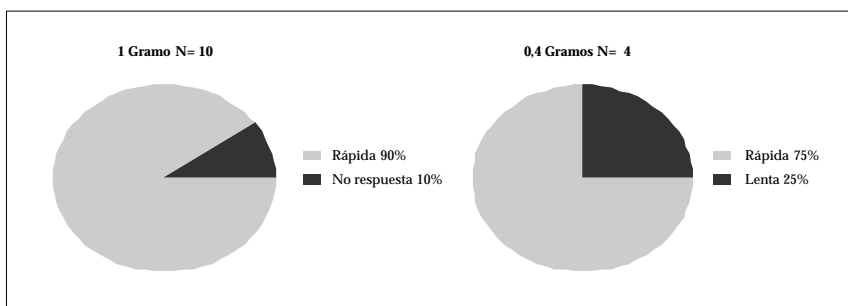


Figura 3. Púrpuras trombocitopénicas. GGIV-Crónicas.

puede ser explicada por el calendario vacunal actual.

Entre los pacientes que precisaron tratamiento, un 63% fueron PTI agudas, un porcentaje algo superior al 54% de PTI agudas del estudio previo.

Si analizamos los resultados por dosis recibida en relación a los datos obtenidos en la administración de GGIV a dosis de 1 g/kg/día y de 400 mg/kg/día, hemos observado que el porcentaje de niños con respuesta rápida fue mayor en el grupo de pacientes tratados con GGIV a dosis de 1 g/kg/día (70%) frente a los pacientes tratados con la pauta de 400 mg/kg/día (61,1%). El porcentaje de pacientes en los que no obtuvimos respuesta fue ligeramente superior en el grupo de niños que recibieron tratamiento con GGIV a dosis de 400 mg/kg/día sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En nuestro estudio el tamaño de la muestra es menor de 30 en cada grupo de niños, lo que no nos permitió sacar conclusiones de auténtico valor estadístico.

Al analizar los resultados en las formas agudas y crónicas, en las PTI agudas hallamos un mayor porcentaje de niños con respuesta rápida en el grupo que recibió la GGIV a dosis de 400 mg/kg/día (57,1%) frente a los pacientes cuya dosis de tratamiento fue de 1 g/kg/día (50%). Por otro lado, el porcentaje de pacientes en los que no se obtuvo respuesta fue superior en el grupo de niños tratados a dosis de 1 g/kg/día (21,4% frente a 20%), lo que parece indicar que la falta de respuesta es independiente de las dosis recibidas.

En el grupo de PTI crónicas el número de pacientes estudiado es escaso (14 niños) y en consecuencia los datos son poco valiosos. Se obtuvo respuesta inicial en todos los pacientes tratados a dosis de 400 mg/kg/día, frente al 90% de respuesta obtenida en el grupo tratado a dosis de 1 g/kg/día. La respuesta en ambos casos fue

transitoria precisando los niños dosis de mantenimiento quincenales o mensuales, o bien el paso a otras modalidades terapéuticas, como fase previa a la esplenectomía^(3, 4, 20, 21, 23, 26, 29-31).

Las ventajas que hemos encontrado en nuestro estudio utilizando GGIV como tratamiento de elección en los casos de PTI que cumplían los requisitos anteriormente expuestos son las siguientes: 1. Reducción de la estancia media hospitalaria de los niños, ya que en un 65,8% no precisaron estancias superiores a 3 días⁽³²⁾. 2. Evitar los efectos secundarios del tratamiento con corticoides ampliamente conocidos y descritos en la literatura⁽³¹⁻³³⁾. 3. Disminución del coste del tratamiento con GGIV al reducir la dosis utilizada, ya que se obtuvieron semejantes resultados terapéuticos con ambas modalidades.

En los casos de evolución crónica los resultados son menos esperanzadores, aunque permiten que esta pauta se utilice para prevenir sangrados con cifras de plaquetas menores de 40.000/mm³ hasta que sea factible la esplenectomía^(3, 20, 21, 23, 26, 29-32).

En los casos refractarios al tratamiento con GGIV las tendencias más actuales incluyen el tratamiento con dexametasona a altas dosis^(8, 10, 34), aunque en nuestra corta experiencia no hayamos obtenido resultados satisfactorios.

No debemos olvidar que en las formas de PTI crónicas leves y moderadas (plaquetas > 50.000/mm³) se observan remisiones espontáneas a largo plazo, incluso 10 años de evolución desde el diagnóstico de la PTI. En estos casos la esplenectomía puede evitarse o diferirse si no presentan clínica hemorrágica^(35, 36).

Desde mayo de 1995 nuestra pauta de tratamiento sigue las recomendaciones de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica en su protocolo nacional, con la intención de homologar resultados multicéntricos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 McClure PE. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children: diagnosis and management. *Pediatrics*1975; **55**: 68-74.
- 2 Christensen BE, Haensen LK, Christensen JK y cols. Splenectomy in haematology indications, results and complications in 41 cases. *Scand J Haematol*1979; **7**: 247-260.
- 3 Bussel JB. Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Hem Onc Clin North Am*1990; **4**: 179-191.
- 4 Hollenberg JP, Subak LL, Ferry JJ, Bussel JB. Cost-effectiveness of splenectomy versus intravenous of chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr*1988; **12**: 531-539.
- 5 Gersnsheimer T, Stratton J, Ballen PJ, Slichters J. Mecanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med*1989; **13**: 974-979.
- 6 Ozsoylu S, Irken G, Karabent A. High-dose intravenous methylprednisolone for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J of Haematol*1989; **42**: 685-691.
- 7 Chessells J. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura primum non nocere. *Arch Dis Child*1989; **64**: 1326-1328.
- 8 Akoglu T, Pydas S, Bayik M y cols. Megadose methylprednisolone pulse therapy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1991; **56**: 337.
- 9 Ahn YS. Efficacy of danazol haematology disorders. *Acta Haematol*1990; **84**: 122-129.
- 10 Manoharan A. Treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Br J Haematol*1991; **79**: 142-143.
- 11 Flick JK, Owen G, Morgan S, Walls CH, Lazarchick J. Case Report. The role of apheresis in the support of life-threatening ITP relapse. *Am J Sci*1987; **294**(6):444-447.
- 12 Reimann PM, Mason PD y cols. Plasmaféresis: técnica y aplicaciones (revisión). *Intensive Care Med*1989; **16**: 3-10.
- 13 Sutton DMC, Nais RG, y the Canadian Apheresis Study Group. Complications of plasma exchange. *Transfusion*1989; **29**: 124-127.
- 14 Toyama K, Onyashiki K, Nehashi Y, Onyashiki J. Discorbate for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*1990; **75**: 623-634.
- 15 Rosseti F, Cebate P, Pillon M. L-Ascorbic acid for the treatment of childhood chronic idio-

- pathic thrombocytopenic purpura. *Ped Haematol Onc* 1992; **9**: 179-180 (letter).
- 16 Becker T. Treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura with Rhesus antibody. *Eur J Pediatr* 1986; **145**: 166-169.
 - 17 Bussel JB, Graciano JN, Kimberly RP. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity and mechanism of effect. *Blood* 1991; **77**: 1884-1893.
 - 18 Grinigeria, Cattaneo M, Santagostino E. Intramuscular Anti-D immunoglobulins for home treatment of chronic immunothrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1992; **80**: 337-340.
 - 19 Andrew M, Blanchette V, Adams M. A multicenter study of the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura with anti-D. *J Pediatr* 1992; **120**: 522-527.
 - 20 Imbach P. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; **6**: 1228-1230.
 - 21 Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura and intravenous immunoglobulin. *Cancer* 1991; **68**: 1422-1425.
 - 22 Bussel JB. The use and mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in the treatment of immune haematologic disease. *Br J Haematol* 1984; **56**: 1-7.
 - 23 Newland AC. The use and mechanisms of action of intravenous immunoglobulin: an update. *Br J Haematol* 1989; **72**: 301-305.
 - 24 Segal DM. The role of non-immune IgG in controlling IgG-mediated effector function. *Mol Immunol* 1983; **20**: 1177-1189.
 - 25 Lusher JM. Use of intravenous gamma globulin in children and adolescents with idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Am J Med* 1987; **83**: 10-16.
 - 26 Gordon D. Intravenous immunoglobulin therapy. *Am J Med* 1987; **83**: 52-56.
 - 27 Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *New Engl J Med* 1992; **326**: 107-115.
 - 28 Navajas A. Púrpura trombopénica en la infancia: revisión evolutiva de 133 casos y perspectivas actuales de tratamiento. *An Esp Ped* 1989; **30**: 488-492.
 - 29 Bussel JB, Schulman I, Hilgartner MW, Barandum S. Intravenous use of gammaglobulin in the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura as a means to defer splenectomy. *J Pediatr* 1983; **103**: 651.
 - 30 Bussel JB, Pham LC, Aledort L, Nachman R. Maintenance treatment of adults with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura using repeated intravenous infusions of gammaglobulin. *Blood* 1988; **72**: 121-127.
 - 31 Blanchette V, Imbach P. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood autoimmune thrombocytopenic purpura. *The Lancet* 1994; **344**: 703-707.
 - 32 Bussel JB. Treatment for acute idiopathic thrombocytopenic of childhood with intravenous infusions of gammaglobulin. *J Pediatr* 1985; **106**: 886-890.
 - 33 Imbach P, Wagner HP, Berchtold W y cols. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985; **2**: 464-468.
 - 34 Andersen JC. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *New Engl J Med* 1994; **2**: 1560-1564.
 - 35 Aronis S, Platokouki H, Mitsika A y cols. Seventeen years of experience with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Is therapy always better. *Ped Haematol Onc* 1994; **11**: 487-498.
 - 36 Reid M. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: incidence, treatment and outcome. *Arch Dis Child* 1995; **72**: 125-128.