

Trombocitopenia neonatal

Lourdes Cecilia Correa-González*

Hospital General Dr. Ignacio García, Hematología Pediátrica, San Luis Potosí, S. L. P., México

RESUMEN

Es la condición clínica donde el recién nacido (RN) de cualquier edad gestacional viable, presenta una cuenta plaquetaria menor de $150 \times 10^9/L$. La cuenta plaquetaria promedio en el feto es $150 \times 10^9/L$ al finalizar el primer trimestre de gestación y de $175-250 \times 10^9/L$ al fin del segundo trimestre.¹ La trombocitopenia neonatal (TN) se presenta en 1-5% de todos los RN, pero el porcentaje se eleva a 22-35% en los admitidos en las salas de terapia intensiva neonatal y aumenta a medida que la edad gestacional disminuye.

La mayoría de los RN que presenta hemorragia, sobre todo hemorragia intraventricular, lo hacen en los primeros días de vida y los episodios de trombocitopenia grave que causa hemorragia en estos niños la desarrollan después de los primeros días debido a sepsis/enterocolitis necrotizante.

En niños con más de $50 \times 10^9/L$ la transfusión debería realizarse solo si hay hemorragia activa. La dosis recomendada es de 20 mL/kg del concentrado plaquetario, que es bien tolerada y aumenta la cifra de plaquetas a niveles seguros y minimiza la exposición a múltiples donadores.

Palabras clave:

Trombocitopenia, transfusión de plaquetas, hemorragia neonatal

SUMMARY

In thrombocytopenia, newborns of any viable gestational age present a platelet count $< 150 \times 10^9/L$. The average platelet count in the fetus is $150 \times 10^9/L$ after the first trimester of gestation and $175-250 \times 10^9/L$ at the end of the second trimester¹. Neonatal thrombocytopenia occurs in 1-5% of all neonates, but the percentage increases to 22-35% in newborns admitted to the neonatal intensive care unit and increases as gestational age decreases. Most neonates who bleed, particularly intraventricular hemorrhage, do so in the first days of life, and episodes of severe thrombocytopenia that cause bleeding in these children develop after the first days due to sepsis/necrotizing enterocolitis. In children with platelet counts $> 50 \times 10^9/L$, transfusion should be undertaken only if there is active bleeding. The recommended dose is 20 mL/kg of platelet concentrate, which is well tolerated and increases the number of platelets to a safe level while minimizing exposure to multiple donors.

Key words:

Thrombocytopenia, platelet transfusion, neonatal hemorrhage

Introducción

La mayoría de los casos de trombocitopenia neonatal (TN) se presenta como trombocitopenia leve a moderada y 5-10% desarrolla trombocitopenia severa ($\leq 50 \times 10^9/L$). La TN que se presenta después de los primeros 3 días de vida, generalmente se debe a sepsis o a enterocolitis necrotizante (EN), y se desarrolla rápidamente con $\leq 30 \times 10^9/L$ plaquetas; se recupera lentamente después de varias semanas. La TN que se presenta en las primeras horas de vida se asocia frecuentemente a hipoxia fetal crónica (por toxemia gravídica, diabetes, retraso del crecimiento intrauterino, etc.), generalmente es leve a moderada, se resuelve rápidamente, en pocos días y puede presentarse con alteraciones de otras series como neutropenia transitoria y normoblastemia con o sin policitemia.² En estos casos el mecanismo de la trombocitopenia es la megacariopoyesis reducida por hipoxia fetal crónica.³

Trombocitopenia neonatal aloinmune

La trombocitopenia neonatal aloinmune (TNA) es la causa más importante de TN temprana severa, se presenta en 1:1000 a 1:2000 RN vivos, es el equivalente plaquetario de la enfermedad hemolítica isoinmune del RN y es causada por el paso transplacentario de anticuerpos maternos IgG a la circulación fetal, dirigidos contra los antígenos plaquetarios del RN heredados del padre y ausentes en la madre. La madre que carece de los antígenos plaquetarios involucrados reconoce los antígenos fetales como extraños y forma anticuerpos contra ellos. A diferencia de la isoinmunización al Rh, la TNA se presenta desde el primer embarazo, la respuesta a los antígenos extraños es temprana y es más grave en cada embarazo subsecuente.

Los antígenos plaquetarios humanos (APH) que con más frecuencia se han asociado a este problema son el APH 1a, 5b y 15b. El APH 1a es el más frecuentemente involucrado (78%

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Lourdes Cecilia Correa-González. Hospital General Dr. Ignacio García, Hematología Pediátrica, Venustiano Carranza 2395, Col. Universitaria, 78090 San Luis Potosí, S.L.P. Tel: (01) 444 834 27 01 y 02. Correo electrónico: cecicorrea@todito.com

de los casos) seguido por el APH 5b (20%).^{4,5} Los anticuerpos anti APH IgG cruzan la placenta y pasan a la circulación fetal en las primeras semanas de gestación, se unen a los antígenos plaquetarios fetales, este complejo antígeno/anticuerpo es removido de la circulación por el sistema reticuloendotelial fetal causando trombocitopenia fetal, frecuentemente severa, que puede causar desde sólo la aparición de petequias hasta hemorragia intracraneana y muerte. Frecuentemente, a pesar de la sospecha clínica de TNA, no es posible confirmar por laboratorio la presencia de los anticuerpos anti APH, aun utilizando métodos sensibles y específicos.

Las pruebas más utilizadas para demostrar la presencia de anticuerpos contra las glicoproteínas plaquetarias son la prueba de inmunofluorescencia en suspensión plaquetaria (PSIFT) y la prueba de inmovilización de antígenos plaquetarios por anticuerpos monoclonales específicos (MAIPA). Se deberá investigar la presencia de este trastorno en las siguientes condiciones: a) RN con trombocitopenia severa, aun si puede ser explicada por otras causas, b) hemorragia intracraneana con trombocitopenia en presencia de prematuridad, c) historia de trombocitopenia neonatal transitoria familiar, d) hemorragia intracraneana fetal diagnosticada prenatalmente. En embarazo previo afectado se recomienda muestrear la sangre fetal mediante una cordocentesis y realizar cuentas plaquetarias. La sangre del padre y de la madre se deben estudiar para demostrar la incompatibilidad de sus APH. El tratamiento antenatal de la madre con esteroides mejora la cuenta plaquetaria del RN al nacer ($155 \times 10^9/L$ vs $42 \times 10^9/L$) comparado con la de las madres que no recibieron esteroides. Se ha utilizado también la transfusión de plaquetas maternas intrauterinas para mejorar la cuenta plaquetaria fetal y permitir un nacimiento sin riesgo de hemorragia intracraneana y sus secuelas, el uso de gamaglobulina IV^{5,6} antenatal desde la semana 12 en embarazos de mujeres con historia previa de TNA, tener plaquetas disponibles para el RN si la cuenta plaquetaria es $\leq 50 \times 10^9/L$ de un donador antígeno-negativo, idealmente de la madre. Si es la madre la donante, las plaquetas deberán ser cuidadosamente lavadas para remover los anticuerpos. Cuando se hace el diagnóstico antenatal se recomienda el nacimiento hasta después de las 37 semanas de gestación, evitar el nacimiento vía vaginal si la cuenta plaquetaria es $\leq 50 \times 10^9/L$.^{7,8}

Trombocitopenia neonatal autoinmune

La trombocitopenia neonatal autoinmune por auto-anticuerpos maternos antiplaquetarios, principalmente de madres afectadas por púrpura trombocitopénica idiopática o lupus eritematoso sistémico, se presenta en 1-2: 1000 embarazos. Ocurre paso transplacentario de anticuerpos maternos al feto, pero es causa de trombocitopenia sólo en aproximadamente 10% de los neonatos cuyas madres tienen autoanticuerpos. La frecuencia de hemorragia intracraneana es 1% o menos, a diferencia de la TNA. En el RN con estos antecedentes es importante tomar muestras para cuentas plaquetarias al nacer y repetirla 2-3 días después si la cuenta es baja, la mayoría aumenta al día 7, aunque en algunos puede prolongarse varias semanas. En estos casos, y si la cuenta plaquetaria es $\leq 30 \times 10^9/L$, está indicado el uso de gamaglobulina IV (2 gr/kg por 2-5 días).

Otras causas de trombocitopenia neonatal

También se ha reportado la trombocitopenia en niños con trisomía 21 (6%), trisomía 18 (86%) y trisomía 13 (31%), así como en síndrome de Turner (31%), que generalmente cursan con trombocitopenia moderada debida a megacariopoyesis reducida por hipoxia fetal crónica. En los niños con síndrome de Down la trombocitopenia puede ser parte de un trastorno mieloproliferativo transitorio, que en la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente pero en 20-30% de los casos desarrolla leucemia megacarioblástica en los siguientes 5 años. La trombocitopenia congénita (TPC) es otro grupo de causas no inmunes de trombocitopenia neonatal, frecuentemente subdiagnosticada o erróneamente diagnosticada como púrpura autoinmune. Las TPC se dividen en categorías basadas en ciertas características clínicas y visibles al frotis de sangre periférica. Son debidas a producción reducida de plaquetas secundaria al desarrollo anormal del precursor hematopoyético, se asocian con malformaciones congénitas clínicamente evidentes que pueden facilitar el diagnóstico. En este grupo de TPC el síndrome de Bernard Soulier causa trombocitopenia leve a moderada en el RN asociado a plaquetas gigantes. Se hereda con un patrón autosómico recesivo, se caracteriza por defecto del complejo glicoproteína Ib-IX-V. El síndrome de Wiskott Aldrich cursa con microtrombocitopenia, eczema, infecciones bacterianas y virales de repetición, predisposición a desarrollar trastornos autoinmunes. La hemorragia ocurre por trastornos funcionales de las plaquetas, supervivencia plaquetaria disminuida y trombocitopenia. Otras causas menos frecuentes que cursan con TPC en el RN es la anemia de Fanconi, síndrome de trombocitopenia y radio ausente, la trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radio-ulnar, la trombocitopenia amegacariocítica congénita, la macrotrombocitopenia ligada al X debida a una mutación del GATA-1, y en el síndrome de Kasabach-Merritt (hemangioma gigante). Se ha reportado trombocitopenia en la etapa neonatal en enfermedades metabólicas incluyendo la enfermedad de Gaucher, la acidemia propiónica, metilmalonica e isovalérica. También se ha visto trombocitopenia en los neonatos sometidos a hipotermia como parte del manejo de la encefalopatía hipóxico-isquémica.³ Otras causas menos frecuentes son infecciones virales prenatales (por CMV), infecciones bacterianas perinatales (por *Streptococo* del grupo beta, *E coli*, *Haemophilus influenzae*) y asfixia perinatal.

Principios generales de tratamiento

La mayoría de los problemas de hemorragia en el RN se deben a problemas adquiridos como sepsis y CID, aquellos relacionados con consumo de plaquetas y de factores de coagulación. El riesgo de hemorragia grave varía ampliamente entre los RN a pesar de grados similares de trombocitopenia. El riesgo de hemorragia parece ser mayor en los RN con TNA y en la sepsis, especialmente en RN pretérmino menores de 30 SDG, a diferencia de la trombocitopenia de los RN con retraso del crecimiento intrauterino o por toxemia, que no presentan hemorragia significativa a pesar de trombocitopenia severa.⁹ El único tratamiento específico para la trombocitopenia neonatal

es la transfusión de plaquetas ya sea como medida de tratamiento en el RN con hemorragia o profiláctica que es la medida más adoptada en la mayoría de los centros. Hay reportes de que los niños que no presentan hemorragia y son transfundidos con plaquetas, tienen un riesgo 10 veces mayor a morir que los que no son transfundidos.

El estudio PlaNet mostró que 69% de los RN con cuentas plaquetarias menores de $60 \times 10^9/L$ fue transfundido a pesar de que la mayoría de esos niños no mostró hemorragia, dos terceras partes de esos niños recibieron sólo una transfusión, lo que sugiere que muchas de esas transfusiones fueron innecesarias. La mayoría de los RN que sangran, sobre todo hemorragia intraventricular, lo hacen en los primeros días de vida, y los episodios de trombocitopenia grave que causa hemorragia en estos niños la desarrollan después de los primeros días debido a sepsis/enterocolitis necrotizante, cuando la hemorragia mayor es poco común aun en niños severamente trombocitopénicos, lo que sugiere que las transfusiones profilácticas no están indicadas en niños después de la primera semana de vida para RN con trombocitopenia de cualquier edad gestacional hasta que la cuenta plaquetaria sea menor de $30 \times 10^9/L$. Antes de la primera semana de vida la transfusión de plaquetas deberá hacerse a RN inestables con cuentas plaquetarias $\leq 50 \times 10^9/L$.

En niños con más de $50 \times 10^9/L$ la transfusión debería realizarse solo si hay hemorragia activa. La dosis recomenda-

da es de 20 ml/kg del concentrado plaquetario, que es bien tolerada y aumenta la cifra de plaquetas a niveles seguros y minimiza la exposición a múltiples donadores.¹⁰

Referencias

1. Forestier F, Daffos F, Catherine N, et al. Developmental Hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991;77:2360-2363.
2. Kaplan RN, Bussel JB. Differential diagnosis and management of Thrombocytopenia in Childhood. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:1109-1140.
3. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the Neonate. *Blood Rev* 2008;22:173-186.
4. Tomicic M, Bingulac-Popovic J, Drazic V, et al. Frequency of HPA-15a and HPA-15b (Gv a/b) Human Platelet Alloantigens in the Croatian Population. *Arch Med Res* 2006;37:172-174.
5. Yinon Y, Spira M, Solomon O, et al. Antenatal noninvasive treatment of patients at risk for alloimmune thrombocytopenia without a history of intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1153-1157.
6. Anderson D, Ali K, Blanchette V, et al. Guidelines on The Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. *Transf Med Rev* 2007;21:s9-s56.
7. Gyamfi C, Eddleman K. Alloimmune Thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:897-909.
8. Bussel B, Primiani A. Fetal And Neonatal Alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood Rev* 2008;22:33-52.
9. Murray N, Ballard S, Casbard A, et al. A multi-centre prospective observational study of platelet transfusion practice in neonates with severe thrombocytopenia. *Blood* 2006;108:287a.
10. Josephson CD, Su LL, Christensen RD, et al. Platelet transfusion practice among neonatologist in the U.S. and Canada: Results of a survey. *Transfusion* 2006;46:Abstract S19-030E.