

Trombocitopenia neonatal

Dr. José A. Martínez Orgado

Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Infanta Elena. Valdemoro.
Madrid.

DATOS FISIOLÓGICOS RELEVANTES

- Los megacariocitos neonatales son más pequeños y con menos núcleos que en los adultos, por lo que la producción plaquetaria fetal-neonatal depende de una proliferación muy activa de los progenitores megacariocíticos, lo que a su vez depende de la actividad de la trombopoyetina (TPO).
- La sensibilidad a la TPO es inversamente proporcional a la edad gestacional, por lo que la concentración plasmática de TPO es mayor en RNPT que en RNT.
- Las plaquetas neonatales son menos sensibles a factores proagregantes que las de los adultos; el tiempo de hemorragia, sin embargo, es normal, debido a una mayor adherencia y a un valor hematocrito aumentado.
- El recuento plaquetario aumenta con la edad gestacional, pero en cualquier caso debe estar entre 150.000 y 450.000 /mm³ (aunque 29% de menores de 1500 g al nacer presentan recuento entre 100.000 y 150.000 /mm³).

DEFINICIONES

- Trombopenia (TP) neonatal: recuento plaquetario < 150.000 /mm³. Aparece en 1-5% de RN sanos, y hasta 35% de ingresados en UCIN.

- TP clínicamente significativa: recuento < 100.000 /mm³
- TP severa: recuento < 50.000 /mm³; constituye el 25% de la TP neonatales.

CLÍNICA DE LA COAGULOPATIA DE CAUSA PLAQUETARIA (CCP)

Común a todas las TP y a la disfunción plaquetaria

- Púrpura
- Petequias
- Equimosis
- Sangrado de mucosas (epistaxis, hemorragia digestiva): menos frecuente en neonatos que en niños.
- Prolongación del tiempo de hemorragia (> 3.5 min)

ESTUDIO DE LA TROMBOPENIA NEONATAL

- Hemograma:
 - Recuento plaquetario
 - Volumen plaquetario medio: aumentado en TP por aumento de consumo
 - Concentración de hemoglobina: la anemia puede alertar de la presencia de anemia por hemorragia.

- Coagulación básica: para descartar causas combinadas (vg. CID)
- Estudio serológico en sangre materna, paterna y neonatal (sensibilización materna: 80 % es anti HPA-1a; en 10% pueden aparecer anticuerpos 2-6 semanas postparto)
- Inmunoglobulina asociada a plaquetas (PAIgG): aunque la concentración es mayor en recién nacido que en adultos, está muy aumentada en TP neonatal autoinmune por PTI materna
- Vida media plaquetaria con indio¹¹¹: útil para casos de destrucción por trombosis local
- Concentración de TPO: en TO por déficit de producción

CAUSAS

DISFUNCION PLAQUETARIA

- Causas:
 - Hereditarias: AR o AD (vg. tromboastenia de Glanzman)
 - Adquiridas:
 - enfermedades (hepatopatías, hemorragia intraventricular, ictericia severa)
 - fármacos (salicilatos, indometacina, óxido nítrico, ECMO)
- Diagnóstico: CCP con recuento plaquetario normal.
- Tratamiento: transfusiones plaquetarias según necesidad

TROMBOPENIA NEONATAL INMUNE

La más frecuente en un recién nacido a término sano.

1. Trombopenia neonatal autoinmune (TPNAI):

- Etiología: paso transplacentario de anticuerpos maternos. En caucásicos los más frecuentes son anti HPA-1a (en 80%) por sensibilización materna (2-3% de mujeres son HPA-1b) en mujeres predispuestas (HLA DRB3) o HPA-5b (habitualmente menos grave). En otras razas (asiáticos), predominan los anti HPA-4b.
- Fisiopatología: aumento de consumo y disminución de producción
- Incidencia: 1 por cada 800-2000 RN. Puede aparecer en el primer embarazo en hasta un 50% de los casos. Repite en gestaciones sucesivas en hasta el 90%.
- Clínica:
 - TP severa (87% alcanzan $< 50.000 /mm^3$) sin otra coagulopatía y en recién nacido a término sano (a menudo primogénito), no sindrómico, de madre con plaquetas normales y sin antecedente de ingesta de fármacos o enfermedad inmune.
 - Inicio a los 3-4 días de vida, resolución en 1-4 semanas
 - Frecuencia elevada de complicaciones (Hemorragia intracraneal en 10-20%, 50% de ellas prenatales, con alta incidencia de secuelas neurológicas)
- Diagnóstico:
 - Incompatibilidad fetomaterna a un HPA

– Aloanticuerpos maternos que reaccionan frente a plaquetas del recién nacido y su padre, pero no de la madre

• Tratamiento:

– Concentrado de plaquetas (10-20 mL/kg): negativas para el antígeno al que la madre se ha sensibilizado. Se emplean plaquetas maternas lavadas, o procedentes de banco, negativas para HPA-1a y HPA-5b. En casos urgentes pueden usarse plaquetas no tipadas, junto con inmunoglobulinas. Indicaciones:

- si $<50.000 /\text{mm}^3$ en RNPT o RNT enfermo, o con evidencia de sangrado
- si $<20.000 /\text{mm}^3$ en RNT estable

– Inmunoglobulinas: 1 g/kg/d 2 días ó 400 mg/kg/d 5 días, para conseguir recuento $> 30.000 /\text{mm}^3$. Repetir en 48 h si el recuento baja de $20.000 /\text{mm}^3$

– Corticoides si fracasan inmunoglobulinas (metilprednisolona 1 mg/8 h iv)

– Prenatal (diagnóstico 20-24 semanas de gestación en madre con antecedentes o como hallazgo): inmunoglobulinas a la madre (1 g/kg/semana si existe TP fetal significativa) + corticoides si fracasan Ig (prednisona a dosis alta -60 mg- o dexametasona 1.5 mg) + transfusión semanal de plaquetas al feto si recuento < 50.000 plaquetas/ mm^3 . Considerar parto por cesárea en menores de 1500 g.

2. Trombopenia neonatal autoinmune:

• Etiología:

– paso transplacentario de anticuerpos maternos por patología autoinmune

materna (PTI, lupus, enfermedades linfoproliferativas, hipertiroidismo)

– trombopenia materna gestacional (transitoria)

• Fisiopatología: aumento de consumo

• Incidencia: 10-15 % de madres con PTI

• Clínica:

– Inicio a los 3-4 días de vida, resolución en 1-4 semanas

– TP moderada (severa en 5-20% neonato con PTI materna)

– Frecuencia baja de complicaciones (Hemorragia intracraneal en $<1\%$)

• Diagnóstico: madre trombopénica

• Tratamiento:

– Concentrado de plaquetas: igual que en TPNAI

– Inmunoglobulinas si trombopenia severa

TROMBOPENIA NEONATAL INFECCIOSA

• Etiología:

– Bacteriana: aparece prácticamente en el 100% de sepsis tras 48 h (desde el debut en 25%)

– Fúngica: en el 100% de candidiasis

– Viral: grupo TORCH (sobre todo citomegalovirus), enterovirus, parvovirus, HIV

• Fisiopatología: aumento de consumo por destrucción (disfunción endotelial); discreta disminución de producción (bacterianas)

- Clínica:
 - Inicio:
 - Bacterianas: en relación con sepsis precoz o tardía, habitualmente en el seno de una CID
 - Fúngicas: típicamente a los 7-10 días de vida en niños de MBPN
 - Virales: pueden aparecer desde el nacimiento (parvovirus, TORCH)
 - Trombopenia:
 - Moderada-severa en bacterianas (según se asocie o no CID grave)
 - Severa en virales y sobre todo en fúngicas
 - Frecuencia baja de complicaciones
- Tratamiento:
 - El de la infección
 - Concentrado de plaquetas: igual que en TPNAI

TROMBOPENIA NEONATAL DE ORIGEN GENETICO

- Etiología:
 - Mala respuesta a TPO: habitualmente asociado a síndromes polimalformativos con anomalías aparentes (v.g. ausencia de radio en Trombopenia-Ausencia de radio [TAR], o de radio y pulgar en Anemia de Fanconi, cardiopatías, etc).
 - Ausencia de megacariocitos: Trombopenia amegacariocítica congénita (TAMCC)
- Fisiopatología: disminución de producción

- Clínica:
 - Inicio tardío, excepto TAMCC (fetal)
 - Trombopenia:
 - Moderada y asociada a otras anomalías hematológicas en las polimalformativas
 - Severa y sin otra coagulopatía en la TAMCC
 - Tratamiento: Concentrado de plaquetas según necesidad

TROMBOPENIAS NEONATALES DE ORIGEN DIVERSO

- Etiología y fisiopatología
 - Por aumento de consumo:
 - Trombosis neonatal: trombosis venosa profunda, catéteres, S. Kassabach-Merrit
 - Enterocolitis necrotizante (ECN): al inicio en 80-90%; normalmente severa
 - Trombocitopenia inducida por heparina: de origen inmune, por anticuerpos anti factor plaquetario 4, inducidos por una perfusión continua de heparina. Incidencia variable (hasta 1.5% de neonatos tras cirugía cardíaca) Induce trombopenia severa (caída de recuento plaquetario a menos del 50% previo) tras 5 días de tratamiento, asociada a manifestaciones tromboembólicas.
 - Por disminución de producción:
 - Crecimiento intrauterino retardado: especialmente si asociado a prematuridad
 - Preeclampsia materna: en 30-40% de preeclampsias severas; asociada a neutropenia

- Mixtas:
 - Asfisia neonatal: por activación de citokinas y disfunción endotelial
 - Fármacos: especialmente tiacidas e hidralacina
- Idiopáticas: hasta el 50% de trombopenias neonatales
- Falsas trombopenias: por agregación en tubo de hematología
- Clínica:
 - trombopenia en el seno del cuadro correspondiente
 - severa y precoz en las de aumento de consumo y en asfisia
 - severa y tardía (> 3 días) en sepsis tardía e ECN
 - moderada (excepto preeclampsia severa) y precoz (con nadir al 4º día) en las de disminución de producción
- Tratamiento:
 - El del cuadro asociado
 - Concentrado de plaquetas en trombopenias severas, hasta resolución
- La gran mayoría de TP neonatales incluyen un componente de disminución de producción
- Especialmente eficaz en RNPT (mayor sensibilidad a TPO)
- Inconvenientes:
 - Efecto a las 6-7 semanas (normalmente con cuadro ya resuelto)
 - Desarrollo precoz de anticuerpos neutralizantes
- Interleukina-11 (IL-11):
 - Indicación: en la recuperación de TP por destrucción masiva con componente inflamatorio (especialmente sepsis, ECN)
 - Ventajas:
 - Alta sensibilidad de megacariocitos inmaduros
 - Inconvenientes:
 - Efecto demostrado sólo a nivel experimental

PERSPECTIVAS FUTURAS EN TRATAMIENTO

- TPO humana recombinante (rhTPO):
 - Indicación: para las TP por disminución de producción y como ayuda en la recuperación de TP por destrucción masiva (especialmente sepsis, ECN)
 - Ventajas:

BIBLIOGRAFÍA

1. Blanchette VS, Johnson J, Rand M. The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:365-390.
2. Bussel JB. Alloimmune thrombocytopenia in the fetus and the newborn. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:245-252.
3. Kaplan C. Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:39

4. Risch L, Hube AR, Schmugge M. Diagnosis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia in neonates and children. *Thromb Res* 2006;118:123-135
5. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F359-F364.

Clasificación de trombopenias neonatales según edad de inicio

Edad	Trombopenia
Al nacimiento	TP neonatal aloinmune severa TP neonatal autoinmune severa Infección connnatal TP de origen genético (Aneuploidía, Sde. Wiskott-Aldrich)
< 72 h	TP neonatal aloinmune moderada TP neonatal autoinmune moderada Infección perinatal (sepsis precoz, infección connatal) Insuficiencia placentaria (CIR, preeclampsia materna) Trombosis Asfixia perinatal TP de origen genético
> 72 h	TP neonatal autoinmune leve-moderada Infección perinatal (sepsis tardía) Enterocolitis necrotizante TP de origen genético

Clasificación de trombopenias neonatales según etiología

Etiología	Trombopenia
Producción disminuida	TP de origen genético Infiltración medular (leucemia congénita, neuroblastoma)
Destrucción aumentada	TP neonatal inmune CID (sepsis) Trombosis, hemangiomas gigantes Enterocolitis necrotizante
Mixta	Infección connatal Asfixia neonatal Enfermedades maternas (preeclampsia)

