

TROMBOCITOPENIA – O PROVOCARE PENTRU DEPARTAMENTELE DE URGENȚĂ PEDIATRICE

Asist. Univ. Dr. Daniela Pop¹, Dr. Helen Emilsson², Dr. Daniela Dreghiciu³,
Dr. Lucia Cinezan³

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

²Lund University Hospital, Lund, Suedia

³Unitatea de Primire a Urgențelor, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii,
Cluj-Napoca, România

REZUMAT

Obiective. Scopul acestui studiu a fost să aflăm care sunt cele mai frecvente cauze de trombocitopenie la copiii care se prezintă în Unitatea de Primire Urgențelor și să evaluăm importanța investigațiilor paraclinice și a măsurilor terapeutice imediate în cazul pacienților cu purpură trombocitopenică imună (PTI).

Material și metodă. Studiul a inclus 73 pacienți cu trombocitopenie evaluați în Unitatea de Primire a Urgențelor pe parcursul a 6 ani, cu vârste cuprinse între 2 luni și 16 ani. Datele colectate au fost: vârsta și sexul pacienților, manifestările clinice, investigațiile efectuate, diagnosticul de etapă sau diagnosticul final și tratamentul efectuat în Unitatea de Primire a Urgențelor.

Rezultate. Cei mai mulți dintre pacienți au fost diagnosticați cu sepsis (40%). Cel de-al doilea cel mai frecvent diagnostic a fost PTI (35%). Valoarea trombocitelor înregistrată la pacienții cu PTI a fost cuprinsă între 1.000 și 87.000, iar 14/25 (56%) dintre pacienți au avut valori mai mici de 20.000/mm³. Cei mai mulți dintre pacienții cu PTI au primit imunoglobuline i.v.

Concluzii. PTI și sepsisul sunt cele mai frecvente cauze de trombocitopenie cu care se prezintă pacienții în Unitatea de Primire a Urgențelor din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca. Suspiciunea hemopatiilor maligne a fost ridicată pe baza datelor anamnestice și a modificărilor decelate la examenul obiectiv. Tratamentul cu imunoglobuline i.v. a fost administrat la un număr mare de pacienți cu PTI, mulți neavând hemoragii active. Concluziile acestui studiu ne-au permis să elaborăm un protocol de investigații și tratament pentru pacienții cu PTI.

Cuvinte cheie: trombocitopenie, copii, purpură trombocitopenică imună, imunoglobuline

Abrevieri

DS: deviația standard

i.v.: intravenos

PCR: proteina C reactivă

PTI: purpură trombocitopenică imună

VSH: viteza de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Una dintre problemele cu care se confruntă medicii pediatri sau de medicină de urgență în Unitățile de Primire a Urgențelor sau camerele de gardă este evaluarea și tratamentul pacienților cu trombocitopenie. Mecanismele de apariție a trombocitopeniei sunt multiple: reducerea producției (în afecțiunile măduvei osoase), distrugere accentuată, sechestrarea și hemodiluția. În unele afecțiuni, mai multe mecanisme pot contribui la trombocitopenie

(1). Motivele pentru care un pacient la care se decelează trombocitopenia este adus în Unitatea de Primire a Urgențelor sunt diverse, în funcție de patologia care a dus la aceasta, putând fi uneori prima manifestare a unei afecțiuni severe. Dacă, de cele mai multe ori, diagnosticul sau suspiciunea de diagnostic sunt clare, există situații în care este nevoie de investigații suplimentare, ce nu sunt disponibile 24 de ore din 24 și 7 zile din 7, pentru a confirma sau infirma de exemplu o hemopatie malignă sau o boală autoimună.

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Daniela Pop, Clinica Pediatrie 3, Strada Câmpeni 2-4, Cluj-Napoca, România

E-mail: daniellapop@yahoo.com

Sunt frecvente situațiile în care pacientul aflat la primele manifestări ale unei PTI se prezintă în Unitatea de Primire a Urgențelor. PTI este o afecțiune caracterizată prin trombocitopenie izolată (valoare a trombocitelor sub 100.000/ μ l), o consecință a distrugerii autoimune a trombocitelor normale, într-un ritm care depășește producția de către măduva osoasă (2). Este o afecțiune al cărei diagnostic se bazează, oriunde în lume, în primul rând pe excluderea altor afecțiuni care să explice trombocitopenia. Se ridică probleme de diagnostic diferențial, de stabilire a unei conduite terapeutice și de luare a deciziei de internare sau de trimitere la domiciliu a pacientului cu recomandări, cu sau fără tratament.

OBIECTIVE

Scopul acestui studiu a fost să aflăm care sunt cele mai frecvente cauze de trombocitopenie la copiii care se prezintă în Unitatea de Primire a Urgențelor a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca. Un alt obiectiv a fost evaluarea caracteristicilor clinice și a rezultatelor investigațiilor la pacienții cu PTI. În final, am dorit să evaluăm care au fost măsurile terapeutice care s-au aplicat în cazul pacienților cu PTI, dacă acestea au respectat ghidurile internaționale și să stabilim un protocol de evaluare și tratament al pacienților cu trombocitopenie în Unitatea de Primire a Urgențelor.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în studiu pacienții care s-au prezentat în Unitatea de Primire a Urgențelor a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca în perioada 01.01.2010 și 01.01.2016 și la care s-au decelat valori ale trombocitelor mai mici de 100.000/ μ l. A fost un studiu retrospectiv, descriptiv, datele fiind preluate din fișele pacienților. Datele colectate au fost: vârsta și sexul pacienților, manifestările clinice, investigațiile efectuate (hemoleucograma completă, PCR, VSH, procalcitonina, enzimele hepatice, urea, creatinina, coagulograma, ecografia abdominală), diagnosticul de etapă sau diagnosticul final și tratamentul efectuat.

REZULTATE

Au fost 73 pacienți cu trombocitopenie evaluați în Unitatea de Primire a Urgențelor pe parcursul a 6 ani (Tabel 1). Cei mai mulți dintre pacienți au fost diagnosticați cu sepsis (aproape 40%). Cel de-al doilea cel mai frecvent diagnostic a fost PTI (aproape 35%). Am inclus în acest studiu doar pacienții nou diagnosticați cu PTI. Au fost 5 pacienți diagnosticați cu sindrom hemolitic-uremic și 4 pacienți la care s-a ridicat suspiciunea de hemopatie malignă și care au fost ulterior diagnosticați cu leucemie. Alte afecțiuni asociate cu trombocitopenia au fost: hipersplenismul la un pacient cu ciroza, lupusul eritematos sistemic, insuficiența hepatică la un pacient cu intoxicație cu ciuperci etc.

TABELUL 1. Diagnosticul final al pacienților cu trombocitopenie, vârsta medie și valoarea medie a trombocitelor în Unitatea de Primire a Urgențelor

Diagnostic	Număr de pacienți (%)	Vârsta medie \pm DS	Valoarea trombocitelor (valoarea medie \pm DS)
Sepsis	29/73 (39,7%)	2,3 \pm 3 ani	46.137 \pm 29.372/ μ l
PTI	25/73 (34,2%)	4,9 \pm 3,5 ani	18.050 \pm 21.811/ μ l
Sindrom hemolitic-uremic	5/73 (6,8%)	1,4 \pm 1,7 ani	69.200 \pm 18.211/ μ l
Leucemie	4/73 (5,4%)	8 \pm 6,1 ani	35.666 \pm 22.479/ μ l
Alte afecțiuni	10/73 (13,6%)		

Au fost 25 pacienți diagnosticați cu PTI, cu vârste cuprinse între 2 luni și 16 ani, 16 băieți (64%). Caracteristicile clinice ale pacienților cu PTI sunt redate în tabelul 2. Valoarea trombocitelor înregistrată la pacienții cu PTI a fost cuprinsă între 1.000 și 87.000/ μ l, iar 14/25 pacienți (56%) au avut valori mai mici de 20.000/ μ l. Patru dintre pacienții cu PTI asociau anemie, cu valori ale hemoglobinei cuprinse între 9,8 și 10,8 g/dl.

Tratament cu imunoglobuline i.v. a fost administrat la 19 pacienți (76%) cu PTI în Unitatea de Primire a Urgențelor. În 6 cazuri de PTI care au fost trimise din alte spitale, s-a inițiat tratament cu corticosteroizi în spitalul din care veneau.

TABEL 2. Caracteristici clinice și tratamentul pacienților cu PTI în Unitatea de Primire a Urgențelor

Date clinice							Tratament	
Purpură	Echimoze	Epistaxis	Gingivoragii	Hematurie	Splenomegalie	Traumatism facial/cranian	Imunoglobuline i.v.	Fără tratament în Unitatea de Primire a Urgențelor
23/25 (92%)	10/25 (40%)	5/25 (20%)	3/25 (12%)	2/25 (8%)	3/35 (12%)	2	19/25 (76%)	6/25 (24%)

DISCUȚII

Am inițiat acest studiu pornind de la idea că ne confruntăm în practica de zi cu zi în Unitatea de Primire a Urgențelor cu pacienți la care se decelează trombocitopenie severă, cele mai mari provocări fiind reprezentate de situațiile în care cauza nu poate fi determinată cu precizie, însă tratamentul corect al trombocitopeniei trebuie instituit în cel mai scurt timp posibil. Obiectivul a fost să aflăm care au fost cele mai frecvente cauze de trombocitopenie la copiii evaluați într-un departament de urgență și să stabilim un protocol de diagnostic și tratament având în vedere că, în unele situații, multe dintre investigațiile necesare pentru a stabili un diagnostic final nu sunt disponibile 24 ore sau în zilele libere. Pe de altă parte, unele dintre aceste investigații ar putea fi importante înainte de a se iniția un tratament, ținând cont de posibila influență a unor măsuri terapeutice asupra rezultatului unor investigații paraclinice.

Anamneza detaliată (antecedentele familiale, antecedentele personale patologice, infecții virale recente, medicamente administrate sau vaccinări efectuate recent, debutul simptomelor etc.) și examenul obiectiv (parametrii funcțiilor vitale, starea generală, prezența limfadenopatiilor, hepatomegaliei, splenomegaliei, distribuția elementelor purpurice, culoarea tegumentelor, sângerări ale mucoaselor etc.) rămân cele mai importante aspecte în evaluarea pacienților și deciziile ulterioare legate de investigații paraclinice, tratament, spitalizare, îndrumarea către specialistul în oncohematologie pediatrică.

Cei mai mulți dintre pacienții cu trombocitopenie au fost diagnosticați cu sepsis, 6 dintre ei având un diagnostic anterior de leucemie acută (un caz de leucemie acută mieloblastică și 5 cazuri de leucemie acută limfoblastică), deci mecanismele trombocitopeniei au fost multiple în aceste cazuri. Au fost 6 pacienți cu sepsis și meningoencefalită și 2 pacienți cu purpură fulminans. Anamneza și examenul obiectiv, respectiv investigațiile disponibile în laboratorul de urgență al spitalului au permis în cele mai multe cazuri un diagnostic clar.

În cazul a 5 dintre pacienții nou diagnosticați cu PTI a fost identificat ulterior agentul etiologic viral care a declanșat procesul autoimun de distrugere a trombocitelor: virusul varicella-zoster în 3 cazuri, Epstein-Barr și citomegalovirus în câte un caz.

La pacienții nou diagnosticați cu PTI se pune întotdeauna problema excluderii unei hemopatii maligne, o sarcină dificil de îndeplinit în serviciile de urgență pentru că citirea frotiului sanguin periferic

sau efectuarea aspiratului sau biopsiei medulare, atunci când sunt indicate, nu sunt posibile 24 ore/zi sau în zilele libere, fiind necesar ajutorul specialistului în oncohematologie pediatrică. Prin urmare, specialiștii în pediatrie și în medicina de urgență care lucrează în departamentele de urgență sunt puși în fața unor situații în care trebuie să evalueze atent opțiunile terapeutice pentru pacienții cu PTI, dar și să țină cont de posibile hemopatii maligne care ar putea fi cauza trombocitopeniei.

Nu sunt disponibile investigații care să confirme diagnosticul de PTI, deci în serviciile de urgență este nevoie de un algoritm de diagnostic diferențial al trombocitopeniei. Pe de altă parte, excluderea sau confirmarea cu certitudine a altor afecțiuni (de exemplu hemopatii maligne, boli autoimune etc.) nu este posibilă. Studii anterioare ce au urmărit pacienții pe termen lung au arătat că aproximativ 14% dintre copiii la care inițial trombocitopenia a fost interpretată în cadrul PTI au fost în final diagnosticați cu trombocitopenie familială, lupus eritematos sistemic, sindrom Wiskott Aldrich etc. (3) sau asociau și alte afecțiuni (4,5).

Un număr relativ mic de pacienți cu PTI din studiul nostru au asociat hemoragii severe ale mucoaselor. Doi dintre pacienți prezentau traumatism facial și cranian, aceste situații fiind un factor de risc suplimentar pentru hemoragie intracraniană. Nu au fost pacienți în studiul nostru care să aibă complicații severe sau amenințătoare de viață.

Cele mai multe ghiduri privind PTI susțin că majoritatea pacienților cu PTI nu necesită internare în spital. Este în același timp foarte important ca părinții să fie informați cu privire la riscul hemoragiilor severe și, dacă hemoragiile apar, copilul trebuie să fie reevaluat, un lucru dificil de realizat într-un departament de urgență, unde numărul de cazuri evaluate în 24 ore este de obicei foarte mare. Un alt aspect însemnat este legat de siguranța că evoluția pacientului va fi urmărită de un pediatru sau de un specialist în oncohematologie pediatrică. Părinții trebuie să se asigure că pacientul va evita sportul de contact, traumatismele și medicamentele care ar putea reprezenta factori de risc pentru hemoragie. Deci toate aceste argumente influențează decizia medicului din serviciile de urgență privind spitalizarea, de cele mai multe ori înclinând balanța în favoarea internării. Unele ghiduri, pe de altă parte, recomandă internarea în cazul hemoragiilor active, al scăderii numărului de trombocite sub 20.000/μl sau în cazul în care părintele nu poate respecta indicațiile medicului sau locuiește departe de spital, făcând dificil accesul la o unitate medicală.

Într-un studiu recent care evaluează și conduita privind internarea pacienților cu PTI evaluați în departamentele de urgență, Jones și colaboratorii observă un procent foarte variabil între diferite spitale (între 20 și 100%), remarcând că hemoragiile și severitatea lor nu au reprezentat principalul criteriu de internare (6). Autorii studiului enumeră o varietate de factori care contribuie la decizia de internare, cum sunt distanța până la o unitate medicală, posibilitatea familiei de a se întoarce la spital, nivelul de activitate al pacientului și riscul de a fi expus la traumatisme, anxietatea pacientului și a părinților, așteptările părinților de la medicul pediatru (6). Toți pacienții noștri au fost trimiși spre secția de oncohematologie cu recomandarea de internare, alte investigații, stabilirea conduitei terapeutice și urmărirea evoluției bolii.

Decizia alegerii terapiei optime în cazul pacienților cu PTI care se prezintă în Unitatea de Primire a Urgențelor este una dificilă. Ghiduri internaționale recente recomandă în cazul pacienților nou diagnosticați cu PTI o abordare conservativă, bazată pe observarea pacientului, la domiciliu, evitarea traumatismelor și inițierea terapiei medicamentoase doar în cazul hemoragiilor active (1,2).

Cele mai mici valori ale trombocitelor au fost înregistrate la pacienții cu PTI, 11/25 pacienți având valori mai mici de 10.000/ μ l. Cei mai mulți dintre pacienții cu PTI fără hemoragii sau cu hemoragii ușoare (cutanate) nu necesită tratament (2) indiferent de numărul trombocitelor. Imunoglobulinele G i.v. într-o singură doză sau pe termen scurt sunt recomandate ca primă linie de tratament în cazul hemoragiilor active, când este necesară o creștere rapidă a trombocitelor. Un aspect important legat de faptul că 76% dintre copiii cu PTI au primit tratament cu imunoglobuline i.v este legat de costul foarte mare. Este o problemă ridicată și de alte studii în strânsă relație cu problema diseminării și implementării ghidurilor (7,8).

Warrier R. și Chauhan A. subliniază într-o revizuire a literaturii privind PTI că „factorii care influențează selecția schemelor de tratament la un pacient sunt impactul asupra calității vieții, efectele adverse, probabilitatea răspunsului la tratament, riscul hemoragiilor, anxietatea pacientului/părintelui și aspectele economice“ (9). Recomandări recente privind tratamentul pacienților cu PTI susțin că pacienții fără hemoragii sau cu hemoragii ușoare (doar manifestări cutanate cum sunt peteșiile și

echimozele) pot fi doar urmăriți, fără a fi necesar tratamentul medicamentos, indiferent de valoarea trombocitelor (10,11). Este o decizie dificil de luat într-un serviciu de urgență și, ca în cazul deciziei de internare, este influențată și de alți factori, nu doar de severitatea hemoragiilor sau valoarea trombocitelor.

În studiul nostru, cei mai mulți pacienți cu PTI au primit tratament cu imunoglobuline G i.v., tratament ce are ca avantaje un răspuns rapid în ceea ce privește creșterea numărului de trombocite, nu interferează cu rezultatul analizei aspiratului/biopsiei medulare, dar costul acestui tratament este foarte ridicat. Ghiduri internaționale recente recomandă ca administrarea imunoglobulinelor G i.v. să se facă doar în cazul în care există hemoragii ale mucoaselor (2,12).

Limitele acestui studiu sunt date de caracterul său retrospectiv, datele fiind colectate din foile de observație ale pacienților. Un alt factor care afectează acuratețea datelor este legat de dificultatea urmării în timp a acestor pacienți, având în vedere că ei sunt orientați către alte unități medicale. De asemenea, medicii care lucrează în Unitatea de Primire a Urgențelor sunt specialiști în pediatrie și medicină de urgență, experiența în oncohematologie pediatrică fiind limitată.

Interpretarea rezultatelor acestui studiu și revizuirea ghidurilor internaționale, a articolelor privind experiența altor centre au dus la elaborarea unui protocol adaptat condițiilor specifice ale Unității de Primire a Urgențelor din cadrul spitalului nostru. Ca urmare a acestui studiu, s-a redus semnificativ numărul de pacienți la care s-a decis administrarea de imunoglobuline G i.v., limitând această opțiune terapeutică în Unitatea de Primire a Urgențelor la acei pacienți cu PTI care prezintă hemoragii ale mucoaselor moderate sau severe.

CONCLUZII

PTI și sepsisul sunt cele mai frecvente cauze de trombocitopenie cu care se prezintă pacienții în Unitatea de Primire a Urgențelor din cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca. Suspiciunea hemopatiilor maligne a fost ridicată pe baza datelor anamnestice și a modificărilor decelate la examenul obiectiv. Tratamentul cu imunoglobuline i.v. a fost administrat la un număr mare de pacienți cu PTI, mulți neavând hemoragii active.

BIBLIOGRAFIE

1. Labarque V, Van Geet C. Clinical practice: Immune thrombocytopenia in paediatrics. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 163-172.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117 (16): 4190-207.
3. Bryant N, Watts R. Thrombocytopenic syndromes masquerading as childhood immune thrombocytopenic purpura. *Clin Pediatr* 2011; 50 (3): 225–230.
4. Lee AC. Isolated thrombocytopenia in childhood: What if it is not immune thrombocytopenia? *Singapore Med J* 2018; 59 (7): 390-393.
5. Neunert CE. Management of newly diagnosed immune thrombocytopenia: Can we change outcomes? *Blood Adv* 2017; 1(24): 2295-2301.
6. Jones L, Koch T, Stanek J, O'Brien SH. Patterns of Emergency Department Care for Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia in United States Children's Hospitals. *J Pediatr* 2017; 190: 265-267.
7. Witmer CM, Lambert MP, O'Brien SH et al. Multicenter Cohort Study Comparing U.S. Management of Inpatient Pediatric Immune Thrombocytopenia to Current Treatment Guidelines. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:1227-1231.
8. Schultz CL, Mitra N, Schapira MM et al. Influence of the American Society of Hematology Guidelines on the Management of Newly Diagnosed Childhood Immune Thrombocytopenia. *JAMA Pediatr* 2014; 168 (10): e142214.
9. Warrior R, Chauhan A. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura: An Update. *Ochsner J* 2012; 12 (3): 221-227.
10. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Leblanc T et al. Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (7): 1-8.
11. Okubo Y, Michihata N, Morisaki N et al. Recent trends in practice patterns and comparisons between immunoglobulin and corticosteroid in pediatric immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2018; 107 (1): 75-82.
12. Jang JH, Kim JY, Mun YC et al. Management of immune thrombocytopenia: Korean experts recommendation in 2017. *Blood Res* 2017; 52 (4): 254-263.