

Prevalencia de plaquetopenia en niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana en un Centro de Referencia

Fernando Bazzino ¹, Mercedes Sánchez ¹, Mariana Abayian ¹, Stella Gutiérrez ², Virginia González ³, Jorge Quian ⁴

Resumen

Las alteraciones hematológicas son frecuentes en los niños infectados por el VIH; la plaquetopenia es una de ellas. El objetivo del estudio fue analizar la cantidad de niños infectados con el VIH que presentaron plaquetopenia y secundariamente alertar sobre la necesidad de plantear el VIH frente a un niño que se presenta con esa alteración.

Material y métodos: estudio retrospectivo analizando historias clínicas de niños infectados con el VIH y que tuvieran menos de 100.000 plaquetas/mm³ en dos hemogramas separados por al menos 30 días. Se clasificaron de acuerdo a la evolución de la plaquetopenia: de reciente inicio, persistente y crónico.

Resultados: 15 (8%) de 183 niños infectados con el VIH presentaron plaquetopenia en algún momento de su evolución. Todos fueron infectados por transmisión materno-infantil. 10 (67%)

presentaron plaquetopenia de curso crónico y cinco (33%) de curso agudo. En dos niños la plaquetopenia fue el signo que permitió el diagnóstico del VIH; en otros dos el diagnóstico de la infección se hizo años después de la plaquetopenia. En ningún caso se hizo mielograma; los tratamientos fueron variados. Ningún paciente presentó plaquetopenia refractaria.

Conclusiones: el 8% de los pacientes infectados con el VIH presentó plaquetopenia. En dos de los 15 el debut fue como PTA y no se realizó el diagnóstico de VIH y en otros dos fue la manifestación inicial de la enfermedad. Los autores plantean la necesidad de pensar en el VIH frente a un niño que presenta un PTA.

Palabras clave: TROMBOCITOPENIA
INFECCIONES POR VIH
PEDIATRÍA

1. Médico Pediatra. Diplomatura de Infectología. Centro Hospitalario Pereira Rosell (CHPR)

2. Profesora Agregada de Pediatría Co-Directora del Centro. CHPR

3. Asistente de Clínica Pediátrica. Pediatra del Centro. CHPR

4. Profesor Agregado de Pediatría. Director del Centro Nacional de Referencia Obstétrico Pediátrico VIH-SIDA. CHPR

Fecha recibido: 15 de marzo de 2012

Fecha aprobado: 28 de agosto de 2012.

Summary

Haematological abnormalities are common in HIV infected children; thrombocytopenia is one of them. The aim of the study was to analyze the number of children infected with HIV who had thrombocytopenia and secondarily warn of the need to raise HIV before a child is presented with this alteration.

Material and methods: retrospective analysis of medical records of children infected with HIV who had less than 100.000 platelets/mm³ in two separate blood counts for at least 30 days. Were classified according to the evolution of new onset thrombocytopenia in persistent and chronic.

Results: 15 (8%) of 183 HIV-infected children had thrombocytopenia at some point in their evolution. All were infected mother to child transmission. 10 (67%) had thrombocytopenia chronic course and 5 (33%) of acute. Thrombocytopenia in two children was the sign that allowed the diagnosis of HIV in two the diagnosis of infection was made years after the thrombocytopenia. In no case a myelogram was performed; treatments were varied. No patient had refractory thrombocytopenia.

Conclusions: 8% of HIV-infected patients presented with thrombocytopenia. In two of the 15 debut was as PTA and was diagnosed with HIV and other two was the initial manifestation of the disease. The authors suggest the need to think about HIV before a child with PTA.

Key words: THROMBOCYTOPENIA
HIV INFECTIONS
PEDIATRICS

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) provoca alteraciones multisistémicas y entre ellas el sistema hematológico es blanco frecuente.

Anemia, neutropenia y plaquetopenia se encuentran entre los signos frecuentes en estos pacientes⁽¹⁾; la plaquetopenia es de las más frecuentes^(2,3).

En adultos se describió la plaquetopenia aún antes del descubrimiento del VIH relacionándola con homosexualidad masculina y drogadicción endovenosa^(4,5).

En nuestro país, en los adultos infectados con VIH se menciona que hasta 15% presentan trombocitopenia⁽⁶⁾.

En niños, el mismo hallazgo fue comunicado poco tiempo después⁽⁷⁾. También se comenzó a describir que una forma de debut clínico de los niños infectados con el VIH es similar al púrpura trombocitopénico autoinmune (PTA). Varios autores sugieren que frente a la presencia de un PTA se debe descartar la infección por VIH⁽⁸⁾. La plaquetopenia severa puede presentarse ya desde recién nacido⁽⁹⁾.

Hasta 10% de los portadores del VIH pueden debutar en su sintomatología clínica con un cuadro similar a la trombocitopenia inmune. Si se trata de un hallazgo de laboratorio, esta cifra se incrementa notoriamente.

No resulta totalmente claro el mecanismo por el que se puede producir la plaquetopenia. Se mencionan aumento de la destrucción periférica de las plaquetas debido a anticuerpos antiplaquetarios, disminución de la producción a nivel medular, infección de los megacariocitos por el propio virus⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Tampoco el tratamiento es único. Se discute el uso de diversos medicamentos como inmunoglobulina endovenosa (IGIV), corticoides; el uso de antirretrovirales en algunos casos mejora la plaquetopenia. En oportunidades es necesario llegar a la esplenectomía⁽⁶⁾.

En el Centro Nacional de Referencia Obstétrico Pediátrico VIH-SIDA se asiste a la mayor parte de los niños infectados con VIH del país. Se han presentado varios pacientes con plaquetopenia y se han propuesto distintas enfoques diagnósticos y terapéuticos.

El presente estudio tiene como objetivo analizar la prevalencia de niños infectados por VIH que tuvieron plaquetopenia, clínica y/o de laboratorio y analizar la situación inmunológica y virológica en ese momento.

Como objetivo secundario alertar sobre la importancia de plantear y descartar la etiología VIH en un niño que se presenta con un PTA.

Material y método

Diseño del estudio

Se trata de un trabajo descriptivo retrospectivo que se realizó analizando las historias de los niños infectados con VIH desde 1990 hasta el 31 de julio de 2011.

Criterios de inclusión

El diagnóstico de infección por VIH se realizó en menores de 18 meses, a través de dos resultados positivos de PCR-RNA-VIH en muestras de sangre separadas; en mayores de 18 meses con ELISA y Western-Blot confirmatorio.

No se descartó ninguna vía de adquisición del VIH.

Tabla 1. Características de los pacientes con plaquetopenia de curso crónico.

| Paciente | Edad(años) | Sexo | Clínica | Estadio | CV Log ₁₀ | Menor Nº plaquetas | ARV previos | Duración de ARV previos |
|----------|------------|------|---------|---------|----------------------|--------------------|-------------|-------------------------|
| 1 | 6 | M | No | B1 | 6,1 | 14.000 | No | — |
| 2 | 10 | F | Sí | B2 | 5,9 | 23.000 | Sí | 6 años |
| 3 | 9 m | F | Sí | B* | —* | 2.000 | No | — |
| 4 | 3 | F | Sí | B* | —* | 8.500 | No | — |
| 5 | 2 | M | Sí | B1 | 4,5 | 2.000 | Sí | — |
| 6 | 4 | F | Sí | B2 | 4,6 | 50.000 | Sí | 10 meses |
| 7 | 5 | F | No | B2 | 5,7 | 46.000 | No | — |
| 8 | 3 | F | Sí | B1 | 4,5 | 16.000 | Sí | 3 años |
| 9 | 4 | M | No | B1 | 4 | 76.000 | Sí | 1 año |
| 10 | 4 | F | Sí | B1 | 4,1 | 4.000 | Sí | 2 años |

* Al momento de la plaquetopenia no se hizo diagnóstico de VIH. M: masculino; F: femenino.

Se definió plaquetopenia inmune secundaria (PTI) al recuento en dos hemogramas consecutivos, separados al menos por 30 días, de menos de 100.000 plaquetas/mm³⁽¹³⁾.

Los pacientes se distribuyeron en tres grupos según la duración y la clasificación de la bibliografía analizada de plaquetopenia en: de reciente inicio (menor de 3 meses de evolución), persistente (3-12 meses) y crónico (duración mayor de 12 meses)⁽¹⁴⁾.

Se definió como: a) PTI refractario al que falló a la esplenectomía o recayó posteriormente; b) PTI severo con riesgo de sangrado⁽¹⁴⁾.

El estadio clínico-inmunológico se estableció de acuerdo a la estadificación de los CDC: N) normal; A) síntomas leves; B) síntomas moderados; C) síntomas graves En cuanto a los CD4 1) sin inmunosupresión; 2) supresión moderada; 3) supresión severa⁽¹⁵⁾.

La carga viral (CV) se expresó en log₁₀

Resultados

Se analizaron las historias clínicas de 183 pacientes infectados con VIH; 15 (8%) presentaron plaquetopenia en algún momento de la evolución. Todos fueron infectados por transmisión materno-infantil.

De estos 15 pacientes, 10 (67%) presentaron plaquetopenia de curso crónico y 5 (33%) de reciente inicio.

En el grupo que presentó curso crónico, las edades estuvieron comprendidas entre 9 meses y 6 años y 7 meses, con una edad media de 3 años 6 meses; siete fueron

de sexo femenino (tabla 1); y siete tenían diagnóstico previo de infección por VIH.

En un paciente ambos diagnósticos fueron concomitantes y en dos niños el diagnóstico de la infección fue realizado tardíamente a los 3 y 4 años respectivamente del diagnóstico de la plaquetopenia.

Clínicamente siete presentaron síndrome hemorrágico cutáneo-mucoso y tres fueron hallazgo de laboratorio.

La plaquetopenia fue menor de 20.000/mm³ en cinco niños y en cuatro mayores de esa cifra; no se contó con el dato en un paciente en quien la plaquetopenia fue anterior al diagnóstico de VIH y no se obtuvo la historia previa.

Fueron clasificados como B1 cinco casos y tres en la categoría B2; sólo se clasificaron como B al momento del diagnóstico de la plaquetopenia los dos niños en quienes no se sospechó el diagnóstico de infección y no se hizo la determinación de los CD4.

En ocho pacientes la carga viral fue detectable ($\log_{10} 4 - \log_{10} 6,1$).

Recibieron IGIV seis niños, uno corticoides y otro ambas terapias.

Estaban recibiendo antirretrovirales (ARV) (incluido zidovudina en tres de ellos) al momento del diagnóstico de plaquetopenia seis niños.

En la evolución todos los pacientes recibieron ARV; cinco evolucionaron a la mejoría y el resto persistieron plaquetopénicos. En ellos se sospechó mala adherencia al tratamiento.

Tabla 2. Características de los pacientes con plaquetopenia de reciente inicio

| Paciente | Edad (años) | Sexo | Clínica | Estadio | CV Log ₁₀ | Menor N° plaquetas | ARV previos | Duración |
|----------|-------------|------|---------|---------|----------------------|--------------------|-------------|----------|
| 1 | 9 | M | Sí | B2 | 4,7 | 13.000 | Sí | 8 años |
| 2 | 1 | F | Sí | B1 | 5,6 | 8.000 | No | — |
| 3 | 5 | F | No | B1 | 4,4 | 57.000 | Sí | 8 meses |
| 4 | 10 | M | No | B1 | 4,4 | 65.000 | No | — |
| 5 | 6 | F | Sí | B2 | 5,6 | 7.000 | No | — |

No hubo ningún paciente con PTI refractario.

M: masculino; F: femenino.

Los cinco niños clasificados como de reciente inicio, tuvieron edades comprendidas entre 1 año y 9 años y 11 meses (media 6 años y 6 meses) (tabla 2).

El diagnóstico de VIH fue previo a la plaquetopenia en cuatro pacientes y en uno concomitante. Tres se presentaron con hemorragias cutáneo mucosas. En ninguno hubo hemorragias con compromiso vital. Tuvieron menos de 20.000 plaquetas/mm³ tres pacientes.

Un paciente recibió IGIV; tres fueron clasificados en el estadio B1 y dos en el B2. Todos los pacientes tenían carga viral detectable (\log_{10} 4,4 – \log_{10} 5,6).

Dos pacientes recibían ARV al momento de la plaquetopenia, ambos con zidovudina

No hubo ningún paciente con PTI refractario.

Discusión

El 8% de los niños infectados con el VIH de la presente serie presentó plaquetopenia en algún momento de su evolución. Las cifras corresponden a lo comunicado por la bibliografía aunque en su rango inferior. Se menciona que previo a la implementación del tratamiento de alta eficacia la prevalencia de la plaquetopenia oscilaba entre 5,5% y 23,5% de los infectados con el VIH⁽¹⁶⁾. En un estudio de niños en Italia, la trombocitopenia se manifestó en 21% y fue la manifestación hematológica más común, comparada con anemia y neutropenia⁽¹⁷⁾.

Hay estudios que confirman que la administración del tratamiento de alta eficacia disminuye la presentación de plaquetopenias⁽¹⁸⁾.

Dos tercios de los pacientes (67%) presentaron la forma crónica de la plaquetopenia. En algunos estudios se menciona que la cronicidad en los niños se desarrolla en menos del 10% de los casos⁽¹⁹⁾. Una probable explicación es la mala adherencia al tratamiento que presentaron muchos de ellos.

Predominó francamente el sexo femenino, lo que es también encontrado por otros autores⁽²⁰⁾.

En 13 pacientes (excepto en aquellos donde la plaquetopenia fue previa al diagnóstico de VIH) la carga viral fue detectable, con valores mayor o igual a log 4. Quizás exista una relación entre la plaquetopenia y los valores de carga viral, debido probablemente a la replicación del virus y el mecanismo de activación crónica immune en respuesta a su presencia⁽²¹⁾.

Se ha descrito que pacientes que tienen interrupciones del tratamiento con ARV es más probable que tengan plaquetopenia y más severa que quienes tienen adherencia adecuada⁽²²⁾.

Es importante señalar que en dos de los 15 pacientes el diagnóstico de VIH se hizo por la aparición de la enfermedad hematológica concomitantemente. En otros dos casos de PTI el diagnóstico de VIH se realizó años después. Los autores plantean que frente a un PTI es necesario pensar y descartar la posibilidad de una infección por VIH.

En ningún paciente se estudió la médula ósea. Hay autores que sugieren su estudio en quienes tengan menos de 80.000 plaquetas/mm³⁽²³⁾, lo que parece una posición adecuada debida a la multiplicidad de factores que pueden desencadenar un PTI en el curso de infección por VIH.

Como se vio, muchas de las plaquetopenias fueron hallazgos de laboratorio sin manifestaciones clínicas. En la rutina de estos pacientes deben realizarse recuentos plaquetarios para tempranamente establecer conductas.

Los tratamientos son variados y con todos se describen éxitos y fracasos. Posiblemente esto se relacione con las diversas etiologías de la plaquetopenia y los diferentes mecanismos que la pueden producir.

Referencias bibliográficas

1. Firnhaber C, Smeaton L, Saukila N, Flanigan T, Gangakhedkar R, Kumwneda J, et al. Comparisons of anemia, thrombocytopenia and neutropenia at initiation of HIV anti-

- retroviral therapy in Africa, Asia and the Americas. *Inter J Infect Dis* 2010; 14: e1088-e1092.
2. **Stasi R, Willis F, Shannon M, Gordon E.** Infectious causes of chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N AM* 2009; 23: 1275-97.
 3. **Rieg G, Yeaman M, Lail A, Donfield S, Gomperts E, Daar E, et al.** Platelet count is associated with plasma HIV type 1 RNA and disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23(10): 1257-61.
 4. **Morris L, Distenfeld A, Amorosi E, Karpakkin S.** Autoimmune thrombocytopenic purpura in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 96 (part 1): 714-7.
 5. **Savona S, Nardo M, Lennette E, Karpakkin S.** Thrombocytopenic purpura in narcotic addicts. *Ann Intern Med* 1985; 102(6): 737-41.
 6. **Mansilla M, Galcerano J, Di Landro J, Magariños A, Boggliaccini G, Braselli A.** Esplenectomy en la trombocitopenia inmune (PTI) asociada a la infección por VIH. *Rev Méd Urug* 2001; 17: 213-7.
 7. **Saulsbury F, Boyle R, Wykoff R, Howard T.** Thrombocytopenia as the presenting manifestation of human T-lymphotropic virus type III infection in infants. *J Pediatr* 1986; 109: 30-4.
 8. **Beattie R, Trounce J, Hermione Lyall E, Gibb D.** Early thrombocytopenia in HIV infection. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1093-4.
 9. **Tighe P, Rimsza L, Christensen R, Lew J, Sola M.** Severe thrombocytopenia in a neonate with congenital HIV infection. *J Pediatr* 2005; 146: 408-13.
 10. **Louache F, Bettaieb A, Henri A, Oksenhendler E, Farsetti JP, Bierling P, et al.** Infection of megakaryocytes by HIV in seropositive patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991; 78(7): 1697-705.
 11. **Ballem P, Belzberg A, Devine D, Lyster D, Spruston B, Chambers H, et al.** Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1779-84.
 12. **Cole J, Marzec U, Gunthel C, Karpakkin S, Worford L, Sundell B, et al.** Ineffective platelet production in thrombocytopenic HIV-infected patients. *Blood* 1998; 91(9): 3239-46.
 13. **Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children.** Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection . August 16, 2010. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/Content-Files/PediatricsGuidelines.pdf> [accessed 2 march 2011].
 14. **Rodeghiero F, Stasi R, Gersheimer T, Michel M, Provan D, Arnold D et al.** Standardization of terminology and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113(11): 2386-93.
 15. **Centers for Disease Control and Prevention.** 1994 Revised classification system for HIV infection in children less 13 years of age. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43: 1-10.
 16. **Passos A, Treitinger A, Spada C.** An overview of the mechanisms of HIV-related thrombocytopenia. *Acta Haematol* 2010; 124: 13-8.
 17. **Consolini R, Bencivelli W, Legitimo A, Galli L, Tovo P, Gabiano C, et al.** A pre-HAART follow-up study of the hematologic manifestations in children with perinatal HIV-1 infection: suggestions for reclassification of clinical staging. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29(6): 376-83.
 18. **Guillen S, García I, Resino S, Bellón J, Gonzalez I, Jiménez I, et al.** Opportunistic infections and organ-specific diseases in HIV-1-infected children: a cohort study (1990-2006). *HIV Med* 2010; 11: 245-52.
 19. **Cines D, Liebman H.** The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009 (23): 1155-61.
 20. **Fogarty P, Segal J.** The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 515-9.
 21. **Barboni G, Candi M, Bayon M, Balbaryski J, Gaddi E.** Prevalencia de trombocitopenia en niños con HIV/SIDA. *Medicina (Buenos Aires)* 2010; 70(5): 421-6.
 22. **Bouldouyre MA, Charreau I, Marchou B, Tangre P, Katlama C, Morlat P, et al.** Incidence and risk factors of thrombocytopenia in patients receiving intermittent antiretroviral therapy: a substudy of the ANRS 106-window trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52(5): 531-7.
 23. **Hilgartner M.** Hematologic manifestations in HIV-infected children. *J Pediatr* 1991; 119 (1): S47-S49.

Correspondencia: Jorge Quian. Pilcomayo 5163.

Montevideo, Uruguay. Correo electrónico:

jorgeq@internet.com.uy