

TROMBOCITOPENIA NEONATAL

Dr. Luis Alejandro Díaz Padilla
Hematólogo Pediatra



Trombocitopenia????????????

- Menor de 150 mil por litro
- Que opina Neonatología ?

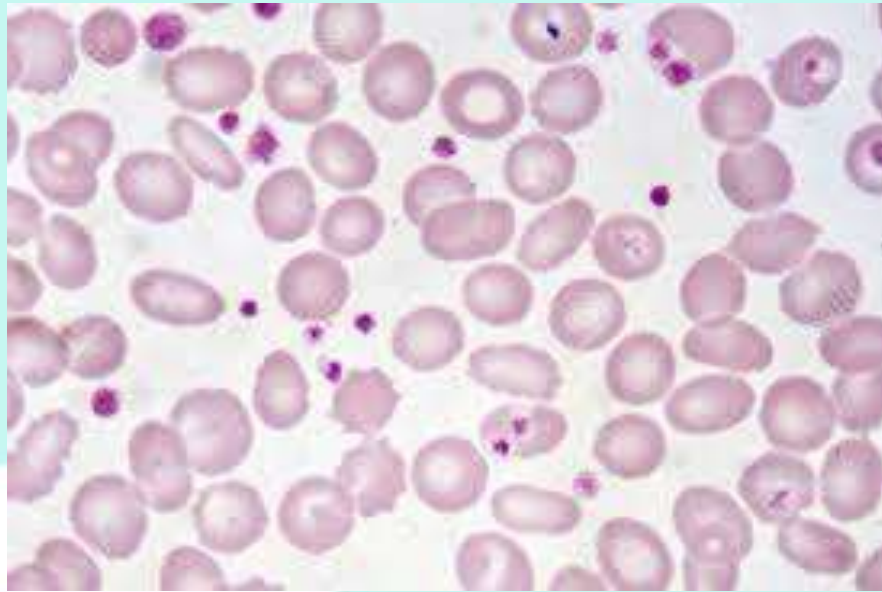


Edad Gestacional	Percentila 5
34-36 SDG	123,100
32 SDG	104,200



Tasas de prevalencia

- 1 al 5% en todos los recién nacidos
- 22 a 35% que requirieron internamiento en las unidades de cuidados intensivos.



Evaluación de la trombocitopenia



Etiología

- Inmune
- Infecciosa
- Genética
- Inducida por drogas
- CID
- Insuficiencia placentaria
- Misceláneo

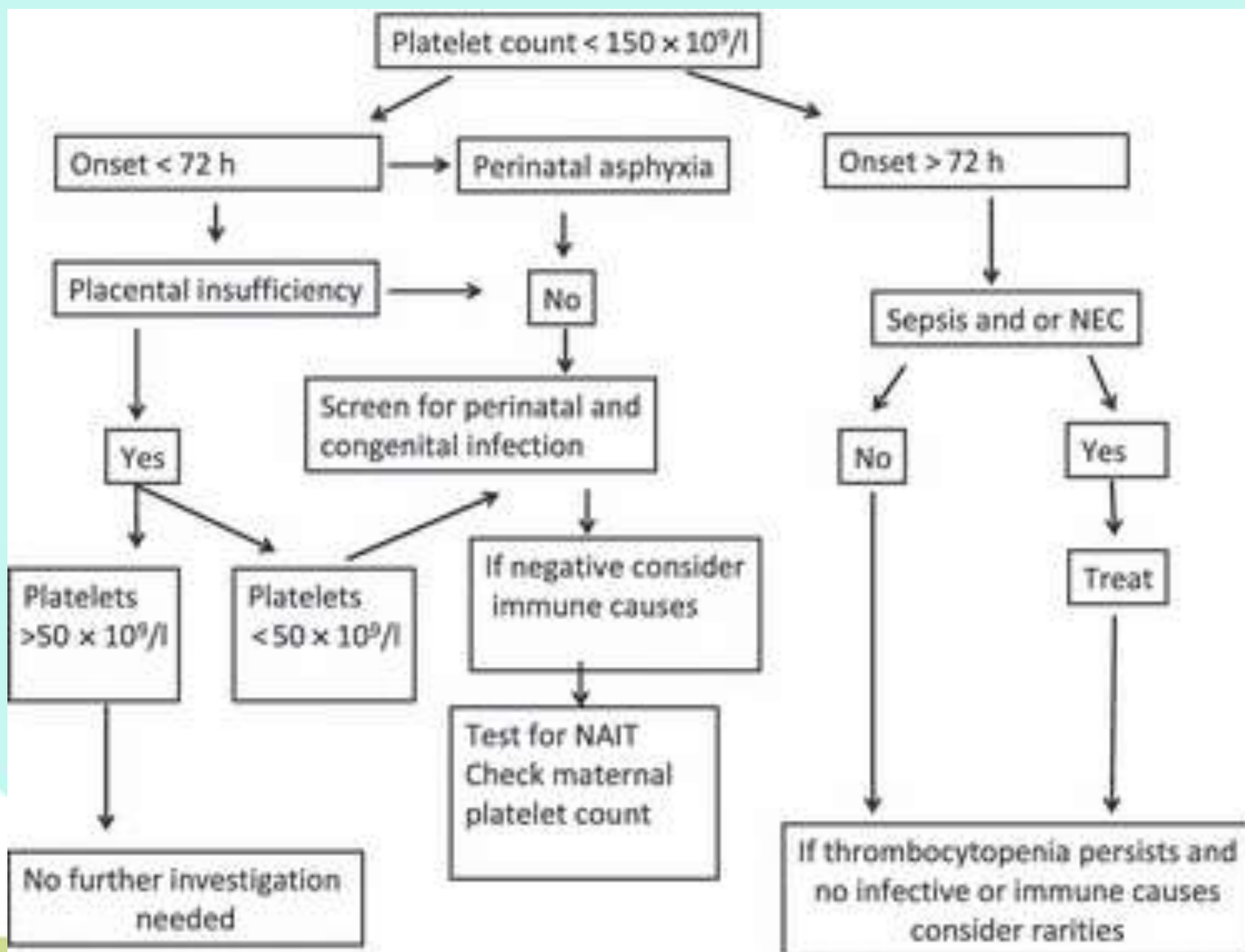


Table 1 Classification of fetal and neonatal thrombocytopenias

	Condition
Fetal	Alloimmune Congenital infection (e.g. CMV, toxoplasma, rubella, HIV) Aneuploidy (e.g. trisomies 18, 13, 21, or triploidy) Autoimmune (e.g. ITP, SLE) Severe Rh haemolytic disease Congenital/inherited (e.g. Wiskott-Aldrich syndrome)
Early onset neonatal (<72 hours)	Placental insufficiency (e.g. PET, IUGR, diabetes) Perinatal asphyxia Perinatal infection (e.g. <i>E coli</i> , GBS, <i>Haemophilus influenzae</i>) DIC Alloimmune Autoimmune (e.g. ITP, SLE) Congenital infection (e.g. CMV, toxoplasma, rubella, HIV) Thrombosis (e.g. aortic, renal vein) Bone marrow replacement (e.g. congenital leukaemia) Kasabach-Merritt syndrome Metabolic disease (e.g. propionic and methylmalonic acidemia) Congenital/inherited (e.g. TAR, CAMT)
Late onset neonatal (>72 hours)	Late onset sepsis NEC Congenital infection (e.g. CMV, toxoplasma, rubella, HIV) Autoimmune Kasabach-Merritt syndrome Metabolic disease (e.g. propionic and methylmalonic acidemia) Congenital/inherited (e.g. TAR, CAMT)

- Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed: first published as 10.1136/fn.88.5.F359 on 1 September 2003.





- How I manage neonatal thrombocytopenia British Journal of Haematology, September 2011 156, 155–162



Anamnesis	Edad (1), sexo (2), motivo de consulta, antecedentes de diátesis hemorrágica, historia familiar, localización y gravedad de las hemorragias (si las hay), patrón temporal de las manifestaciones hemorrágicas (agudo (3), crónico, recurrente (4)), fármacos, alcohol, transfusiones, uso de heparina (5), cirugía reciente (6), factores de riesgo de VIH, vacunaciones recientes con virus vivos
Exploración física	Púrpura, hemorragias mucosas, adenopatías, esplenomegalia (7), fenómenos trombóticos (8), signos de infección, anomalías esqueléticas, agudeza auditiva
Hemograma	Trombocitopenia aislada o con otras citopenias



Morfología del frotis sanguíneo (9)	Agregación plaquetaria, plaquetas gigantes, inclusiones leucocitarias (macrotrombocitopenia hereditaria), linfocitos atípicos (virocitos), poiquilocitosis, policromatofilia, macrocitos, eritroblastos, esquistocitos (microangiopatía), parásitos
Recuento de plaquetas en citrato	Pseudotrombocitopenia (10)

Pruebas de coagulación	Coagulación intravascular diseminada, anticoagulante lúpico, síndrome antifosfolípido
AutoAc anti-nucleares, anti-ADN	Colagenosis
Serología vírica	VIH, virus de hepatitis, VEB, CMV, parvovirus B19
Prueba de antiglobulina directa	Síndrome de Evans
IgG asociada a plaquetas	PTI (1)
IgG asociada a plaquetas dependiente de fármacos	Trombocitopenia inducida por fármacos



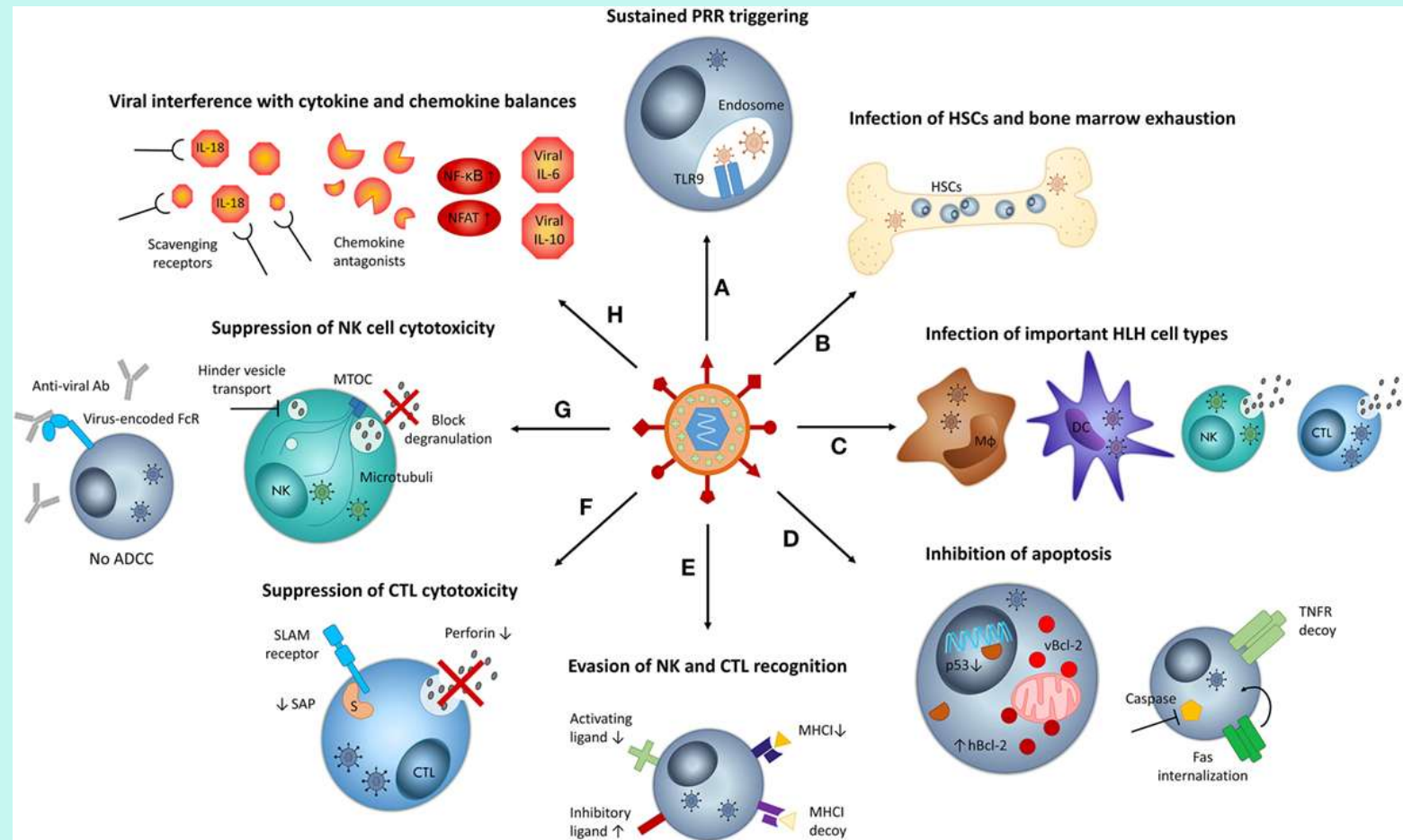
Liberación de ^{14}C - serotonina plaquetaria	Prueba funcional de la trombocitopenia inducida por heparina
ELISA para anticuerpos anti-heparina / factor 4 plaquetario	Prueba inmunológica de la trombocitopenia inducida por heparina
Función tiroidea	La disfunción tiroidea puede asociarse a la PTI
Ecografía o TC abdominal	Hiperesplenismo
Estudio de médula ósea (2)	Valoración de la serie megacariocítica. Exclusión de afectación de la médula ósea
Cinética plaquetaria	Definición del mecanismo de la trombocitopenia Búsqueda de bazo accesorios post-esplenectomía
Función plaquetaria	Trombocitopatías
Estudio ultraestructural	Trombocitopenias constitucionales



Infecciosas

Las mas frecuentes!!!!

- Sepsis
- Parvovirus B-19
- TORCH
- CID



CID

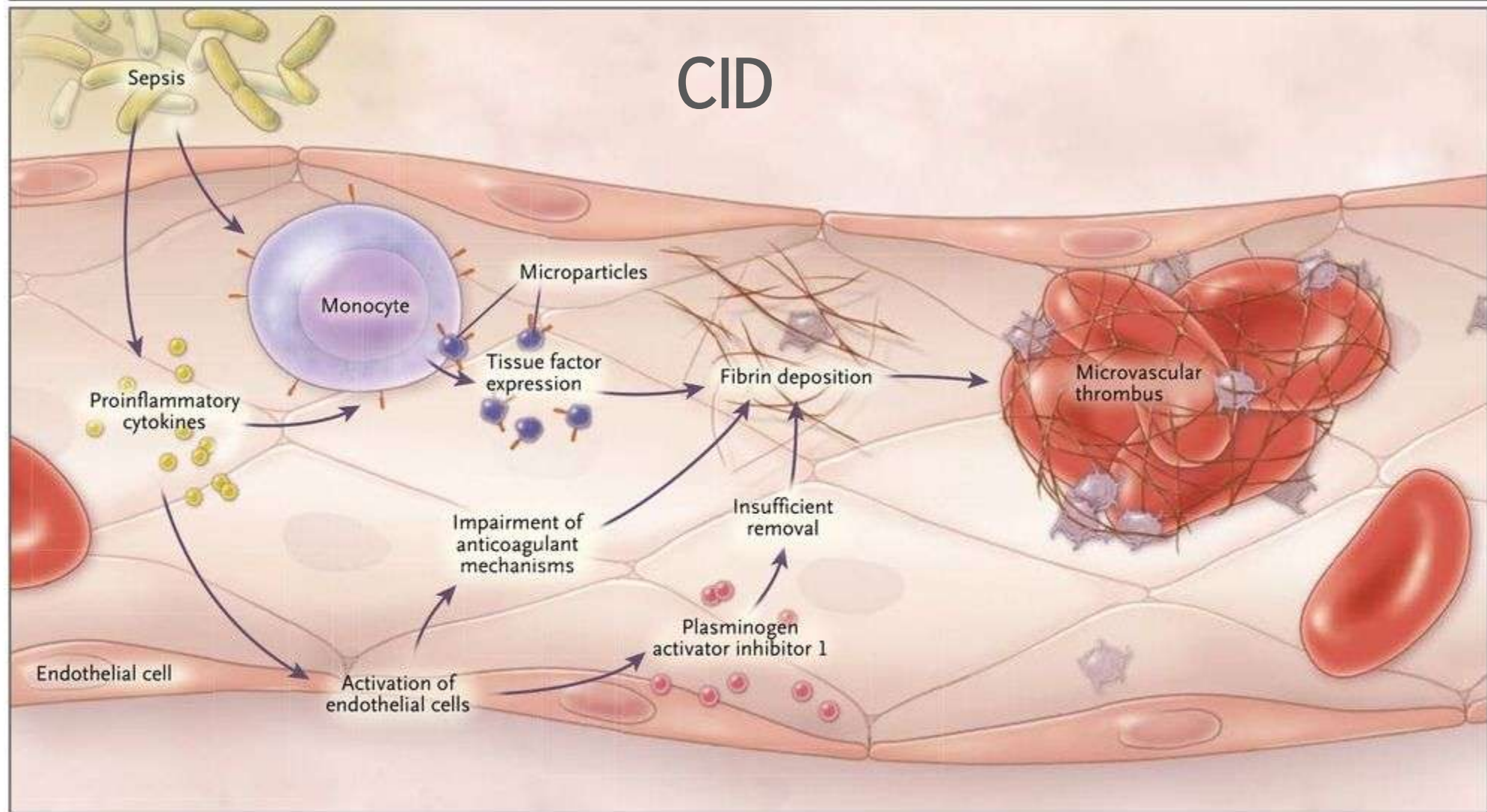


Figure 2. Pathogenesis of Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis.

Through the generation of proinflammatory cytokines and the activation of monocytes, bacteria cause the up-regulation of tissue factor as well as the release of microparticles expressing tissue factor, thus leading to the activation of coagulation. Proinflammatory cytokines also cause the activation of endothelial cells, a process that impairs anticoagulant mechanisms and down-regulates fibrinolysis by generating increased amounts of plasminogen activator inhibitor.



INMUNE

- TROMBOCITOPENIA
ALOINMUNE
- TROMBOCITOPENIA
AUTOINMUNE
- POR DROGAS
(HEPARINA)



D. Zdravic et al. / Seminars in Fetal & Neonatal
Medicine 21 (2016) 19e27



ALOINMUNE

- Incidencia que varía desde 1,5/1.000 hasta 1/5.000
- IgG (2.5% población negativa para el antígeno HPA-1b/1b)
- HIC Incidencia 7-26%
- 10% Mortalidad/20% Secuelas
- Aparición precoz
- MAIPA (monoclonal antibody immobilization platelet antigens)

▪ Tratamiento

- Inmunoglobulina 1g/kg/día x 2 días**
- Prednisona ??
- Trasfundir plaquetas fenotipadas HPA-1^a y HPA-5b negativo irradiadas y desplasmalizadas
- Recurrencia 79%

**Koyama S, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kumasawa K, Tsutsui T, Kimura T. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2012;87:15-21

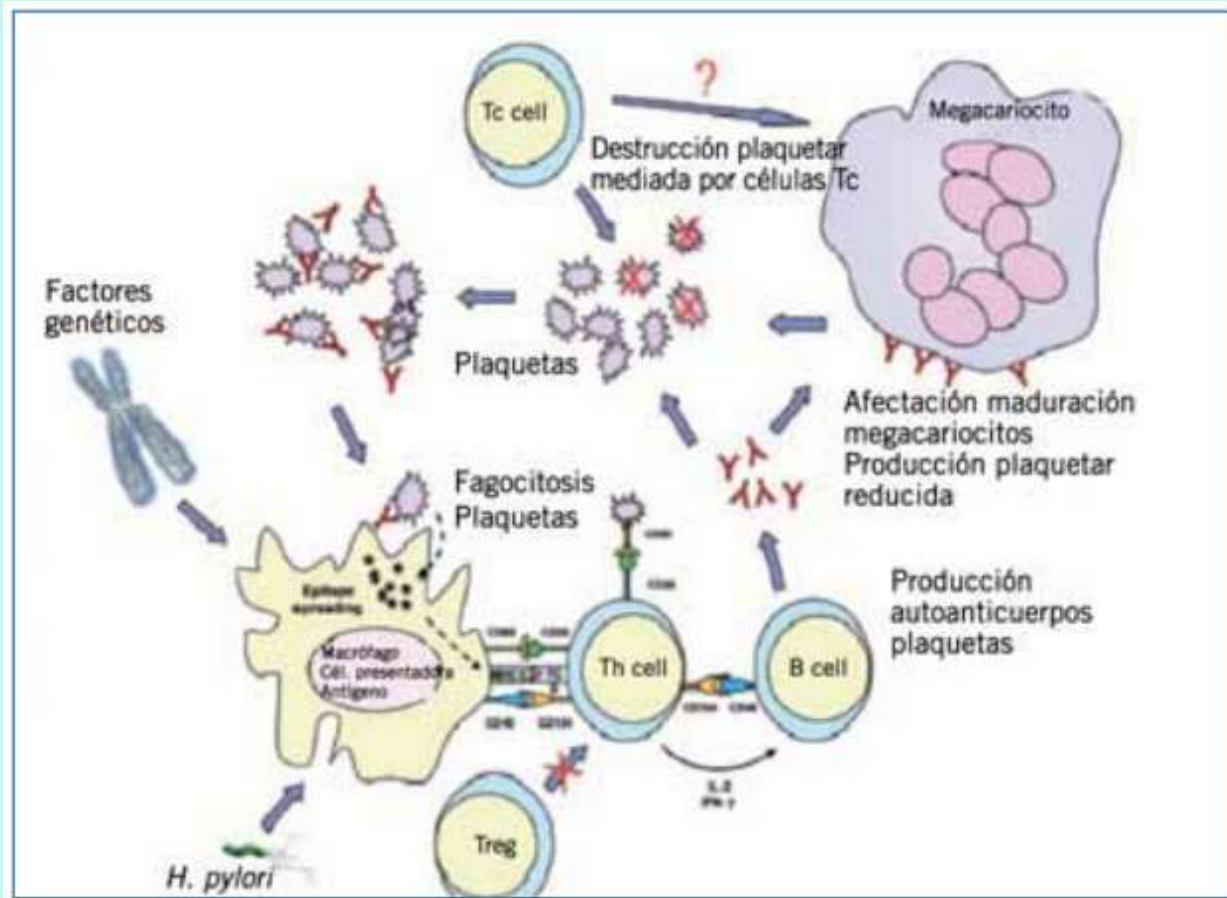


Tabla 1. Tipos de antígenos específicos plaquetares.

Antígeno HPA	Denominación clásica	Glicoproteína/CD	Comentarios
HPA-1a	Zw ^a , Pl ^{A1}	IIIa/CD61	85% Caucásicos ~ 2% Caucásicos
HPA-1b	Zw ^b , Pl ^{A2}		
HPA-2a	Ko ^b	Iba/CD42b	Muy raro, más severo que anti-HPA-1a ~ 2-3 %, más severo que anti-HPA-1a
HPA-2b	Ko ^b , Sib ^a		
HPA-3a	Bak ^a , Lek ^a	IIb/CD41	
HPA-3b	Bak ^b , Lek ^b		20% casos en Asia (1:9000 asiáticos) 1 caso TFNA detectado en España⁸
HPA-4a	Pen ^a , Yuk ^b	IIIa/CD61	
HPA-4b	Pen ^b , Yuk ^a		10-15% Caucásicos y Asiáticos, a menudo más leve que anti-HPA-1a Causa más frecuente de TFNA en Brasil⁹
HPA-5a	Br ^b , Zav ^b	Ia/CD49b	
HPA-5b	Br ^a , Zav ^a , Hc ^a		
HPA-6bw	Ca ^a , Tu ^a	IIIa/CD61	
HPA-7bw	Mo ^a	IIIa/CD61	
HPA-8bw	Sr ^a	IIIa/CD61	2 casos TFNA detectados en España, uno asociado a anemia¹⁰
HPA-9bw	Max ^a	IIb/CD41	
HPA-10bw	La ^a	IIIa/CD61	
HPA-11bw	Gro ^a	IIIa/CD61	
HPA-12bw	Iy ^a	Ibb/CD42c	
HPA-13bw	Sit ^a	Ia/CD49b	
HPA-14bw	Oe ^a	IIIa/CD61	
HPA-15a	Gov ^a	CD109	
HPA-15b	Gov ^b		
HPA-16bw	Duv ^a	IIIa/CD61	
HPA-17bw	Swi ^a	Ia/CD49b	



TROMBOCITOPENIA AUTOINMUNE



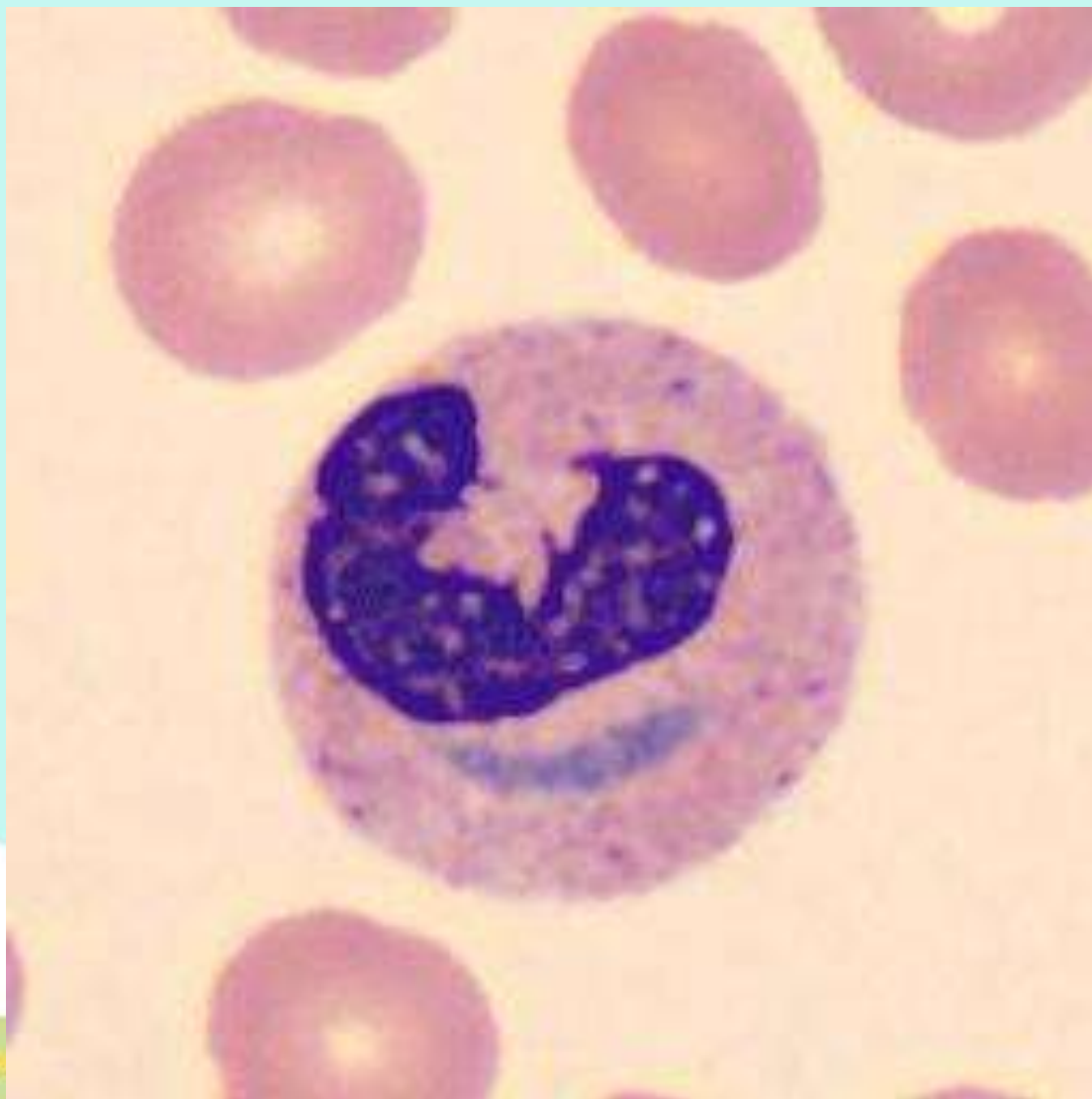
- El tratamiento específico en neonatos es raramente requerido.
- Si hemorragia o recuento plaquetario menor que $20 - 30 \times 10^9/L$ IGIV 400 mg/kg/día por 5 días o 1g/kg/día por 2 días.
- Si existe un sangrado que compromete la vida debe ser tratado con concentrado de plaquetas combinado con IGIV.
- También puede utilizarse prednisona en dosis de 1 - 2 mg/kg/día por 2 - 4 semanas por vía oral.
- **Exanguinotransfusión ???**

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidencebased practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117(16):4190-207.



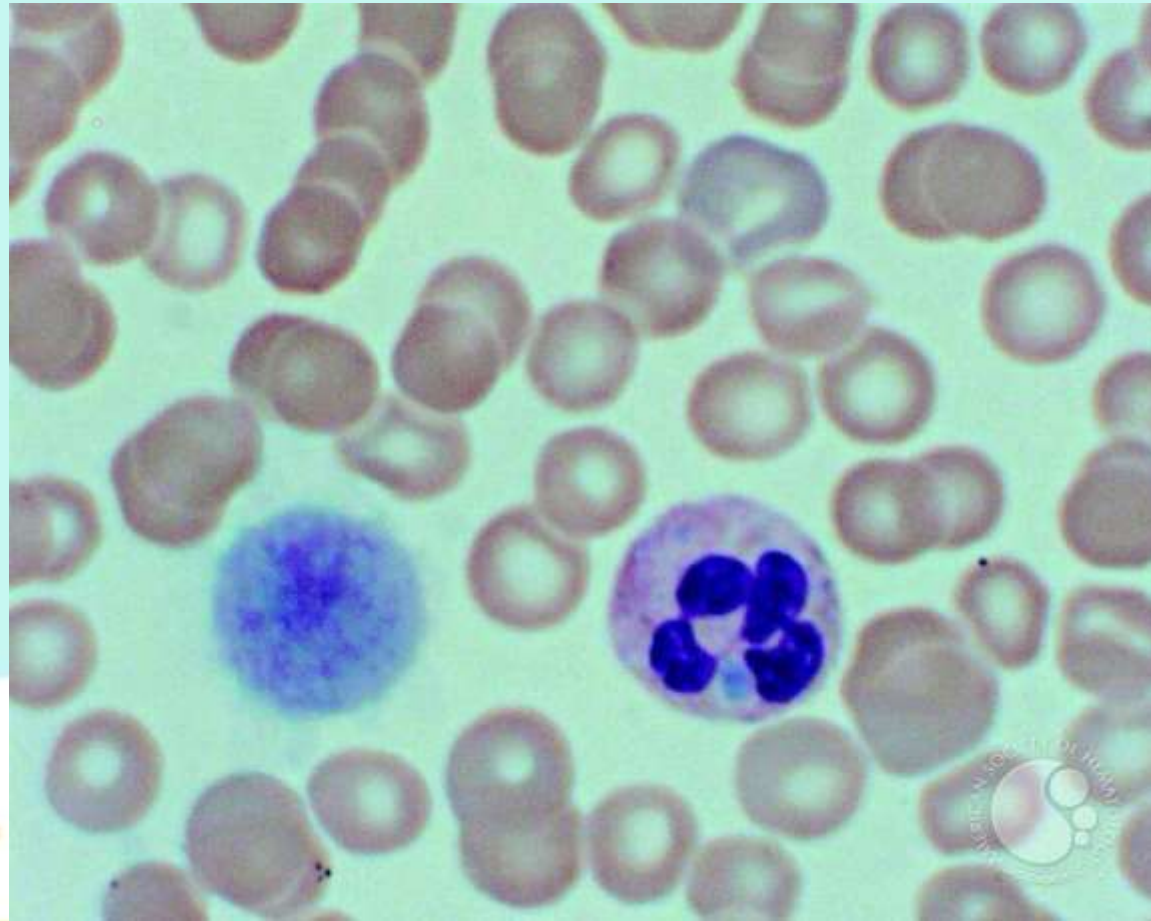
Anomalia de May-Hegglin, síndrome de
Sebastian

Plaquetas gigantes, inclusiones nucleares en neutrófilos



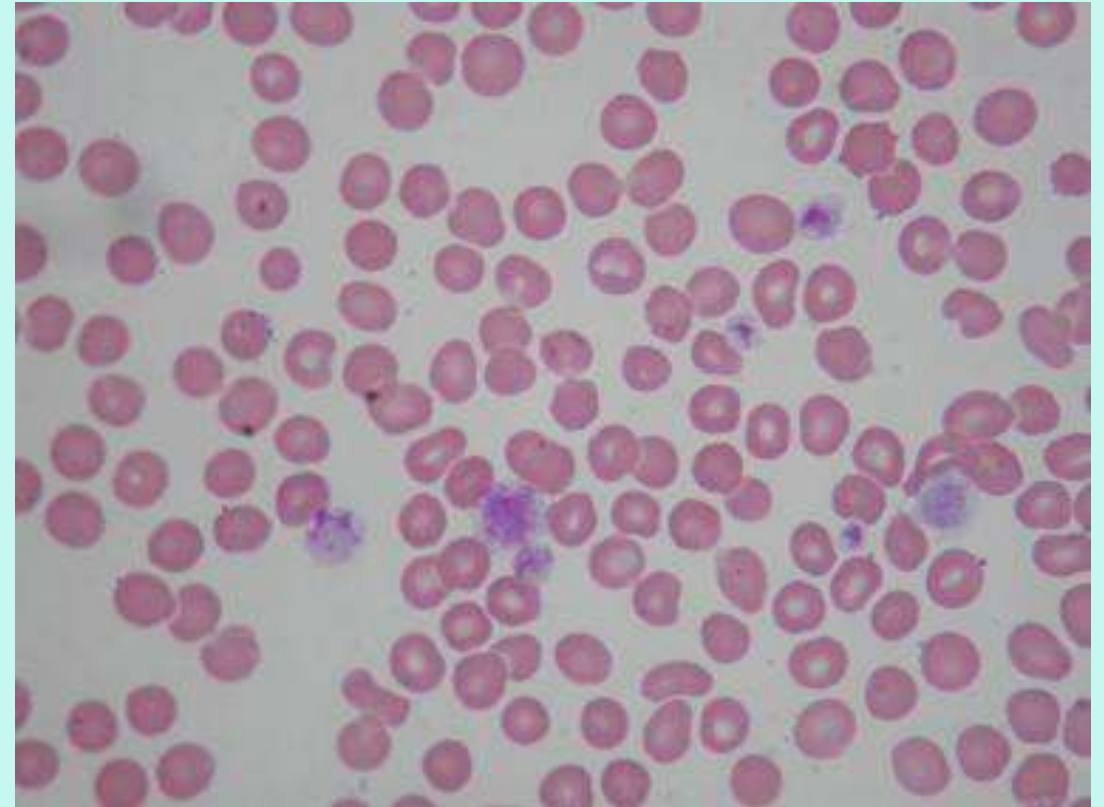
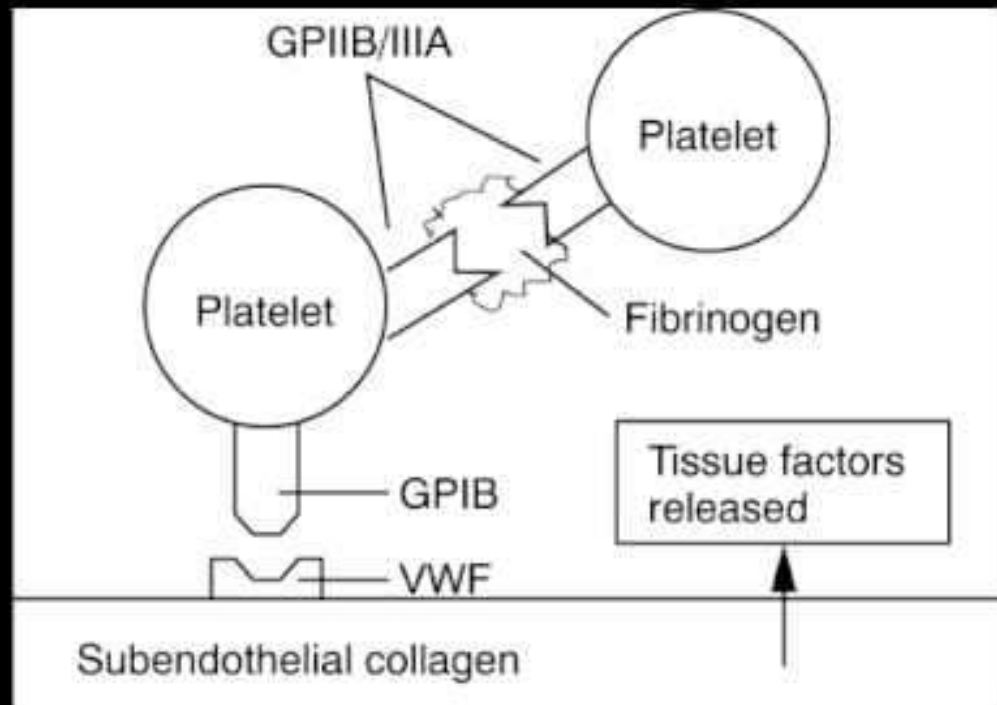
Síndrome de Fechtner

Plaquetas gigantes, hipoacusia neurosensorial, cataratas, nefritis, inclusiones nucleares en neutrófilos



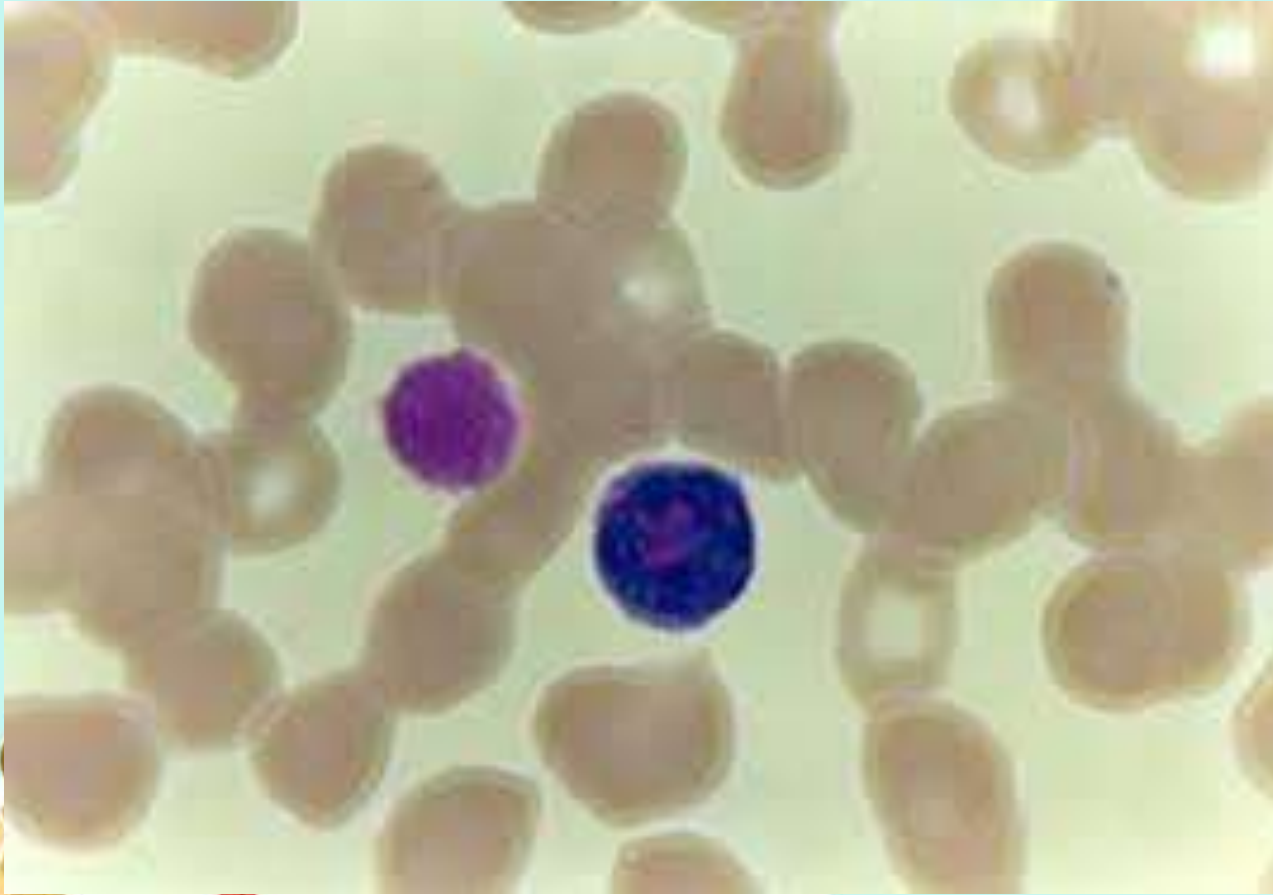
Síndrome de Bernard-Soulier

Plaquetas gigantes



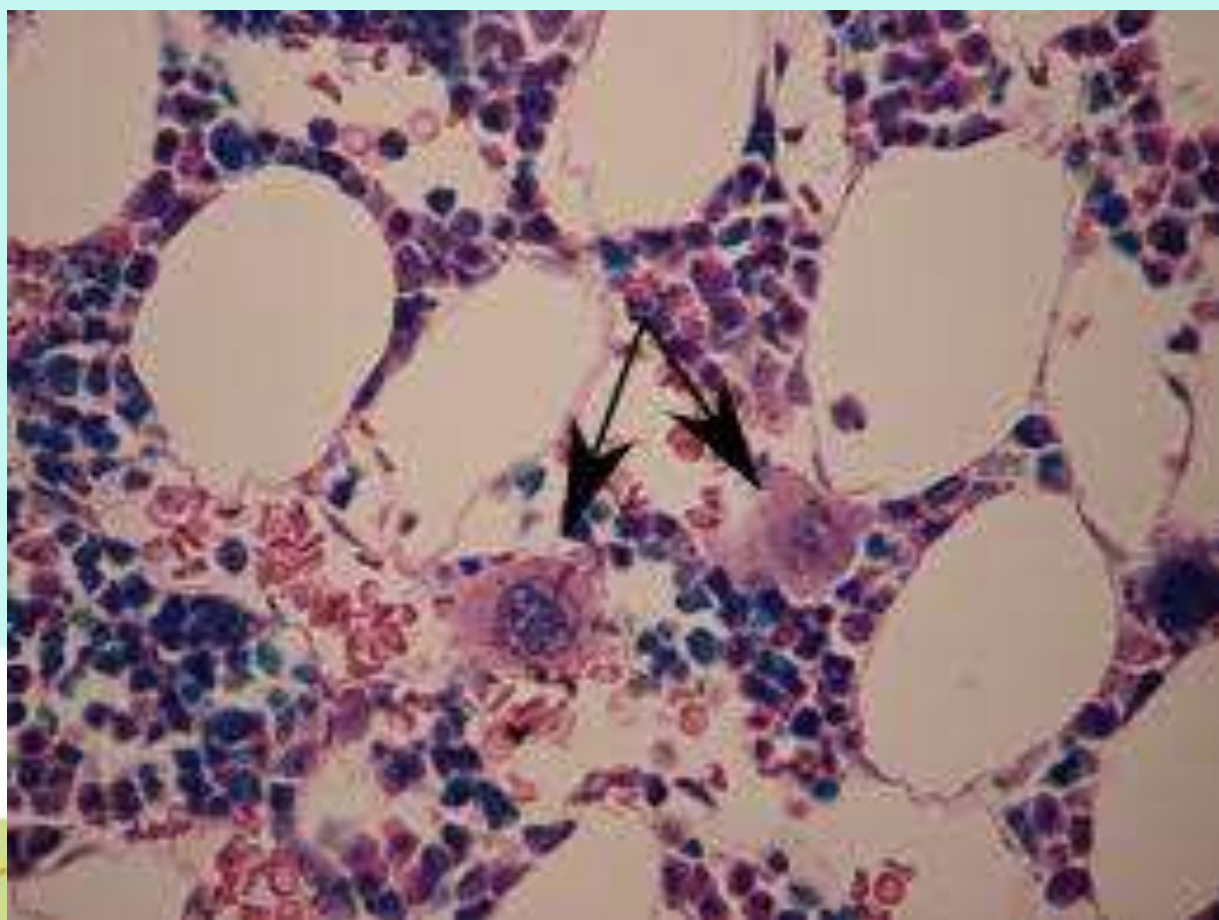
Macrotrombocitopenia ligada a X por
mutación del gen *GATA-1*

Anemia, malformaciones genitourinarias (criptorquidia)



Trombocitopenia amegacariocítica
congénita

Anomalías de tamaño y forma de cabeza, retraso madurativo,
cardiopatía congénita, paladar hendido y muy abovedado,
malformaciones renales, atrofia óptica, malformaciones en
valgo y en varo, malformaciones vertebrales, coloboma,
escoliosis, ausencia de megacariocitos en médula ósea





No es cierto jaja!!!!

Clinical Features



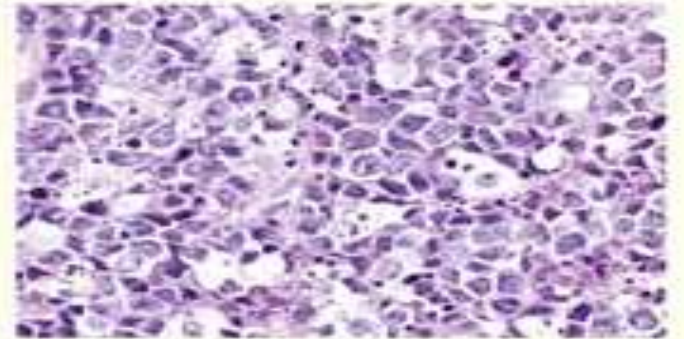
Petechiae due to thrombocytopenia



Eczema



Pneumonia and other infections



B-cell lymphoma and other cancers

WASP Structure



Trombocitopenia y ausencia de radios

Radios cortos/ausentes en ambos brazos, pulgares normales, anomalías de cúbito y mano, anomalías humerales, malformaciones cardíacas congénitas, eosinofilia, reacción leucemoide



Linfohistiocitosis hemofagocítica primaria neonatal

Fiebre, hepatoesplenomegalia, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia

Cuadro 3. Criterios de diagnóstico para linfohistiocitosis hemofagocítica. El diagnóstico se establece con 5 de los 8 criterios.

Criterios clínicos

Fiebre (> 7 días $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)

Esplenomegalia (≥ 3 cm)

Criterios de laboratorio

Bicitopenia

Hemoglobina < 9 g/L

Plaquetas $< 100\,000 / \mu\text{L}$

Neutrófilos $< 1000 / \mu\text{L}$

hipertrigliceridemia ($> 3,0$ mmol/L en ayunas)

y/o Hipofibrinogenemia ($< 1,5$ g/L)

Ferritina > 500 $\mu\text{g/L}$

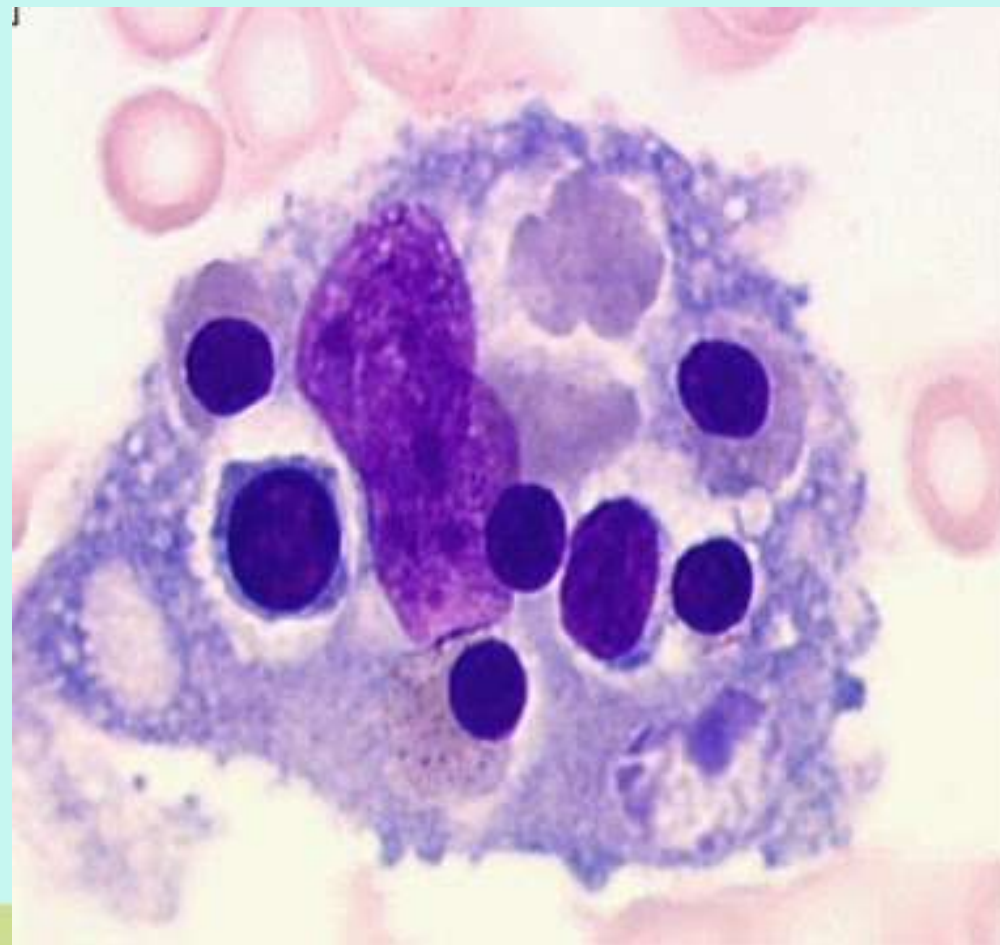
Actividad NK disminuida o ausente

CD25 soluble > 2400 IU/ml

Criterio histológico

Hemofagocitosis

en médula ósea, bazo o ganglio linfático



Sx de Kasabach Merritt



- Corticoterapia
- Interferón alfa (es 2 a 3 millones U/m² por vía subcutánea).
- Vincristina.
- Tratamiento combinado de antiagregantes con ticlopidina y aspirina.
- La extracción quirúrgica.
- Embolismo terapéutico o radioterapia (terapias complementarias al tratamiento farmacológico).



Sx de Upshaw-Schulman

DEFICIENCIA DE ADAMS 13 PTT CONGENITO

- PLASMA FRECO CONGELADO

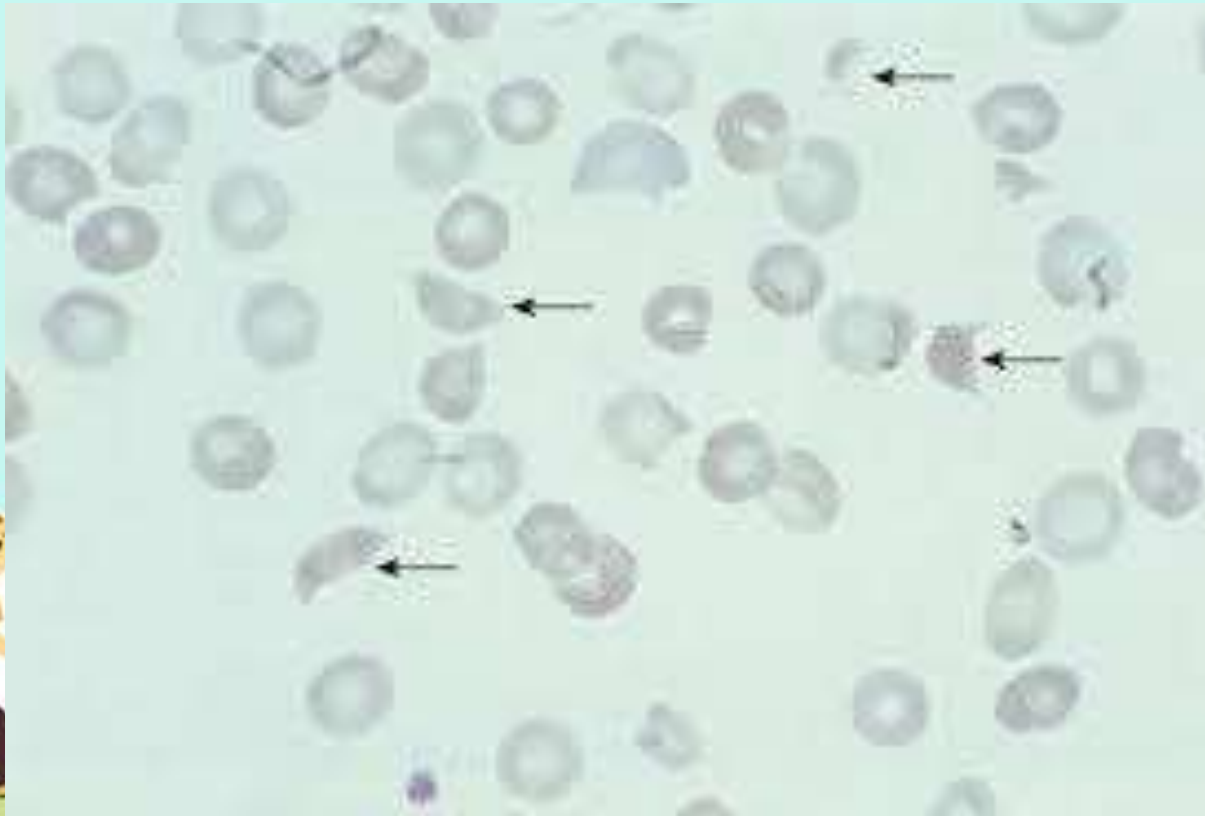


Table 4 Guidelines for platelet transfusion in the newborn

Platelet count ($\times 10^9/l$)	Non-bleeding neonate	Bleeding neonate	NAITP (proven or suspected)
<30	Consider transfusion in all patients	Transfuse	Transfuse (with HPA compatible platelets)
30–49	Do not transfuse if clinically stable Consider transfusion if: • <1000 g and <1 week of age • clinically unstable (e.g. fluctuating blood pressure or perfusion) • previous major bleeding (e.g. grade 3–4 IVH or pulmonary haemorrhage) • current minor bleeding (e.g. petechiae, puncture site oozing or blood stained ET secretions) • concurrent coagulopathy • requires surgery or exchange transfusion	Transfuse	Transfuse (with HPA compatible platelets if any bleeding)
50–99	Do not transfuse	Transfuse	Transfuse (with HPA compatible platelets if major bleeding present)
>99	Do not transfuse	Do not transfuse	Do not transfuse

NAITP, Neonatal alloimmune thrombocytopenia; HPA, human platelet antigen; IVH, intraventricular haemorrhage; ET, endotracheal.



¡Gracias!!!!!!!!!!!!!!

