

HAGA SU DIAGNOSTICO

Dres: Viviana Miranda, Gabriel Arias Miño, Jessica Claus, Maria Balestrini

CASO CLINICO

Paciente con Síndrome de Noonan, RNT- PAEG embarazo controlado, con diagnóstico de estenosis pulmonar valvular que requirió dos procedimientos de valvuloplastía por hemodinamia, después de lo cual continuó con presiones elevadas en válvula pulmonar. Se resolvió realizar corrección quirúrgica de la válvula.

Su evolución clínica fue tórpida con difíciles accesos vasculares desde lo respiratorio y requirió ser traqueostomizado. Al examen físico paciente en buen estado general, en microhalo con buena hemodinamia. Posterior al intento de vía periférica en zona inguinal se observó un ligero aumento de tamaño testicular, que fue progresando en el transcurso de las horas. (Figura 1).



Figura 1: Testiculos con aumento de tamaño.

A las 24 horas se evidenció cambio en la coloración de zona testicular y perineal, impresionando hematoma. En la ecografía abdominal, se informa edema de partes blandas sin hematoma retroperitoneal ni colección. Se tomó muestra de sangre para laboratorio y cultivos que resultaron negativos, presentando en el laboratorio plaquetopenia de 70.000

mm³, coagulograma normal y hematocrito 26%. En los días subsiguientes persistió con plaquetopenia con valores < 30.000 mm³ realizando interconsulta con el Servicio de Hematología. Fue transfundido en reiteradas oportunidades con plaquetas para mantener un valor > 30.000 mm³ sin mejoría importante del hematoma en la zona perineal. (Figura 2).



Figura 2: Hematoma perineal.

PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA

Por la mala evolución del hematoma se decide por indicación del Servicio de Hematología administrar Gammaglobulina a 1 gr/ kg/ día por 2 días consecutivos. El número de plaquetas fue en ascenso al correr de los días, y el hematoma mejoro visiblemente en el transcurso de las primeras 24 horas resolviéndose ad integrum a los 7 días del pasaje de gammaglobulina. El cuadro se interpretó como Purpura Trombocitopénica Idiopática. Figura 3.



Figura 3: Evolución del paciente.

Marco teórico

El síndrome de Noonan es una enfermedad de herencia autosómica dominante y expresividad muy variable. Se estima una incidencia entre 1/1.000-1/2.500 recién nacidos vivos. El diagnóstico del síndrome de Noonan se realiza mayoritariamente por la clínica, pero es posible confirmar el diagnóstico genéticamente hasta en el 50% de los casos.

Clínica

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Noonan son talla baja, cardiopatía, dismorfia facial y alteraciones esqueléticas. Otras anomalías asociadas son diátesis linfática o hemorrágica, retraso psicomotor o mental, alteraciones oculares y criptorquidia en varones.

La cardiopatía está presente en el 50-80% de los pacientes La cardiopatía típica es la estenosis valvular pulmonar con displasia valvular (20-50% de los casos). La miocardiopatía hipertrófica está presente en el 20- 30%. Otras cardiopatías descritas con menor frecuencia son los defectos septales, estenosis de ramas pulmonares, Tetralogía de Fallot y Coartación de Aorta. Hasta un 58% de los pacientes presentan alteraciones electrocardiográficas, independientemente de la presencia o no de cardiopatía estructural.

Diátesis hemorrágica: hasta un 55% de los pacientes tienen mayor tendencia al sangrado. Puede haber alteraciones de la coagulación en un 33% de los casos, con déficit de factores VIII, XI y XII, trombocitopenia, defectos de función plaquetaria y tiempos de hemorragia prolongados.

Pero no existe correlación entre los defectos de coagulación y la tendencia a la formación de hematomas o riesgo de sangrado que presentan estos niños. Este dato hay que tenerlo en cuenta ante cualquier intervención.

Purpura trombocitopénica Inmune: se caracteriza por una trombocitopenia aislada de origen autoinmune, tradicionalmente se consideró una enfermedad debida a la destrucción de plaquetas normales mediada por anticuerpo. Actualmente se sabe que el mecanismo fisiopatológico principal es una desregulación de los linfocitos T que da lugar a una respuesta tanto celular como humoral contra los antígenos plaquetarios. También se ha demostrado que en un porcentaje de pacientes estos mecanismos inmunes actúan sobre los megacariocitos, provocando que la producción plaquetaria sea inadecuada para el nivel de trombocitopenia. Se han comunicado incidencias de 1.9 a 6.4 casos /100000 por año en niños.

Definiciones

- PTI Primaria se define como trombocitopenia menor a $10 \times 10^9/L$ no asociada a patología reconocible.
- PTI Secundaria es aquella asociada a patología reconocible (lupus).

Según la temporalidad

- De reciente diagnóstico menos de 3 meses desde el diagnóstico.
- Persistente de 3 a 12 meses.
- Crónica más de 12 meses.

Criterios Diagnósticos para Purpura Trombocitopenica Idiopática

Para el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) deberán estar presentes los cuatro requisitos siguientes:

- a) Síndrome purpúreo con trombocitopenia (recuento plaquetario menor de $150 \times 10^9/L$).
- b) Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (por ejemplo: mononucleosis infecciosa, hepatitis).
- c) Ausencia de patología sistémica de base (por ejemplo: lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirido, linfoma).
- d) Megacariocitos normales o aumentados en médula ósea (este criterio puede ser reemplazado por la ocurrencia de remisión espontánea completa en aquellos pacientes a los que no se les hubiera realizado punción de médula ósea).

Clínica: presentación súbita de petequias generalizadas y purpura, puede tener hemorragias gingivales y mucosas, el recuento plaquetario es menor de 10×10^9 .

La presencia de hepatoesplenomegalia o adenopatías importantes sugiere descartar otros diagnósticos como leucemias.

Del 70- 80% de niños con PTI aguda remite de manera espontánea en los 6 meses siguientes, los que alegan el tratamiento intervencionista objetivan aumentar el recuento plaquetario a más de $20 \times 10^9/L$.

Estudios complementarios

- Hemograma completo con recuento de plaquetas.
- Coagulograma básico: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de trombina.
- Serología viral: las determinaciones mínimas a realizar serán para virus de Epstein-Barr y HIV.
- Prueba de Coombs directa.
- Medulograma (opcional). Puede obviarse si los restantes valores del hemograma son normales y mientras el paciente no reciba tratamiento con corticoides. Deberá realizarse si a los 15 días el recuento plaquetario persiste en valores similares a los del momento del diagnóstico. Si el recuento plaquetario experimentó un aumento parcial, quedará a criterio del médico tratante su realización posterior. También quedará a criterio del médico tratante su realización en cualquier momento en caso de que el paciente presente hemorragias graves.
- Estudio de colagenopatías: en pacientes menores 10 años.

Tratamiento

La PTI aguda recibirán tratamiento activo aquellos pacientes que presenten recuento plaquetario $15 \times 10^9/L$. La terapéutica será determinada por el médico tratante, ya que no existe consenso mundial sobre cuál es el mejor tratamiento o el mejor momento para su indicación entre las siguientes opciones:

- Inmunoglobulina IV (IgGIV) a 1 g/ kg/día x 2 días consecutivos.
- Inmunoglobulina IV (IgGIV) a 0,8 g/ kg, dosis única.
- Prednisona oral a 4 mg/kg/día por 4 días consecutivos.
- Prednisona oral a 1-2 mg/kg/día por 2 a 3 semanas.
- Metilprednisolona IV a 30 mg/kg/ día por 2-3 días consecutivos.
- Inmunoglobulina anti-D IV a 50-70 µg/kg, dosis única (sólo en pacientes Rh positivos).

No hay pruebas que demuestren que el tratamiento modifique la evolución clínica de PTI ni a corto ni a largo plazo, muchos pacientes de presentación reciente de PTI presentan síntomas leves, purpuras y petequias limitadas a pesar de trombocitopenia grave.

En nuestro caso mencionado el paciente con Sme de Noonan (SN) con valvuloplastia resuelta, presento clínica de PTI, como presentación de diátesis hemorrágica que se espera en el 55% de los pacientes.

Revisando la literatura la prevalencia de anomalías hemostáticas informada en el SN es muy variable, oscilando de 20% al 74%. En un estudio con una gran cohorte de 72 pacientes con SN por Sharland et al, encontraron una frecuencia de diátesis hemorrágica en 50%. Otro estudio encontró resultados similares (56%) en una evaluación de 18 pacientes. La anomalía más común en ambos estudios fue una deficiencia del Factor XI.

En un estudio realizado en 30 pacientes donde el objetivo era determinar la frecuencia de anomalías hemorrágicas en pacientes con SN. Las edades fueron entre 3 meses y 41 años, los estudios realizados fueron Tiempo de Sangría, Tiempo de Protrombina, Tiempo de tromboplastina parcial activada, Tiempo de trombina, Recuento de plaquetas y determinación cualitativa de factor XI. Encontraron anomalías hemostáticas en un 30%. En este estudio, el factor La deficiencia XI fue también la más manifestación hematológica común (33%).

Los distintos tipos anomalías hemostáticas y la variabilidad de su expresión en SN son difíciles de atribuir a un solo defecto gen. Es posible que el gen responsable de alguna manera interactúe con la regulación de la otra y los genes que participan en la coagulación. Esto podría explicar el gran variedad de las anomalías hematológicas visto en este trastorno.

Considerando que los pacientes con SN van a ser sometidos a distintos procedimientos invasivos (cateterismo, cirugía cardíaca, herniorrafia, corrección de ptosis de hendiduras parpebrales) todos los pediatras deben tener conocimiento de este problema y deberían llevar a cabo un estudio diagnóstico hematológico más extenso en estos pacientes. El conocimiento previo de una anomalía hemostática en el caso de un procedimiento invasivo podría ser asegurando de una mejor gestión si el sangrado ocurre.

Puntos de Aprendizaje

- Los pacientes con SN debe tener un adecuado seguimiento hematológico para la detección de una tendencia a la hemorragia.
- Los pediatras que están involucrados en el cuidado de pacientes con SN, tienen que ser concientes de la tendencia a la hemorragia asociada y otros problemas hematológicos, ya que estos los pacientes a menudo requieren procedimientos quirúrgicos.
- Se requieren más estudios para identificar la causa de trombocitopenia en pacientes con SN.
- En pacientes con desorden hemorrágico congénita grave el y la trombocitopenia persistente, la historia clínica y un examen clínico cuidadoso son crucial para un diagnóstico correcto.

LECTURA RECOMENDADA

- Ballesta Martínez MJ, Guillen-Navarro E. Síndrome de Noonan. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010; 1: 56-63.
- María Cristina Rapetti, Sergio Gómez, Amadeo Rosso, Armando Picón, y colaboradores, Comité de Hematología de la Sociedad Argentina de Pediatría* *Arch. argent. pediatr* 2003; 101(3): 225.
- Rapetti, María Cristina; Donato, Hugo; Guías terapéuticas de la Sociedad Argentina de Hematología *Trombocitopenia inmune 2012"* 267-286.
- Nunes P, Aguilar S, Prado SN, Palaré MJ, Ferrão A, Morais A ; Severe congenital thrombocytopaenia--first clinical manifestation of Noonan syndrome, *BMJ Case Reports* 2012; doi:10.1136/bcr.10.2011.4940 3 of 4.
- Bertola BR et al. - Hematological findings in Noonan syndrome. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* 2003; 58(1): 5-8.