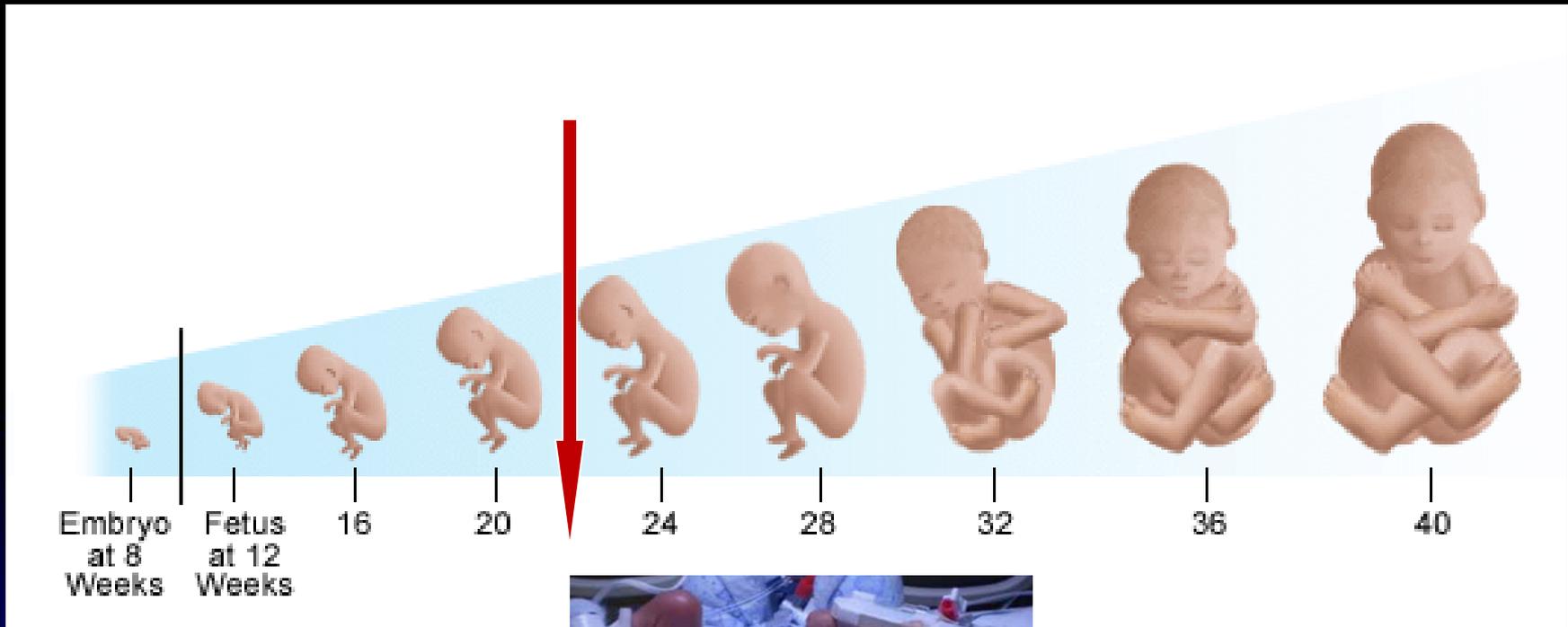


Evaluación y manejo del recién nacido con trombocitopenia

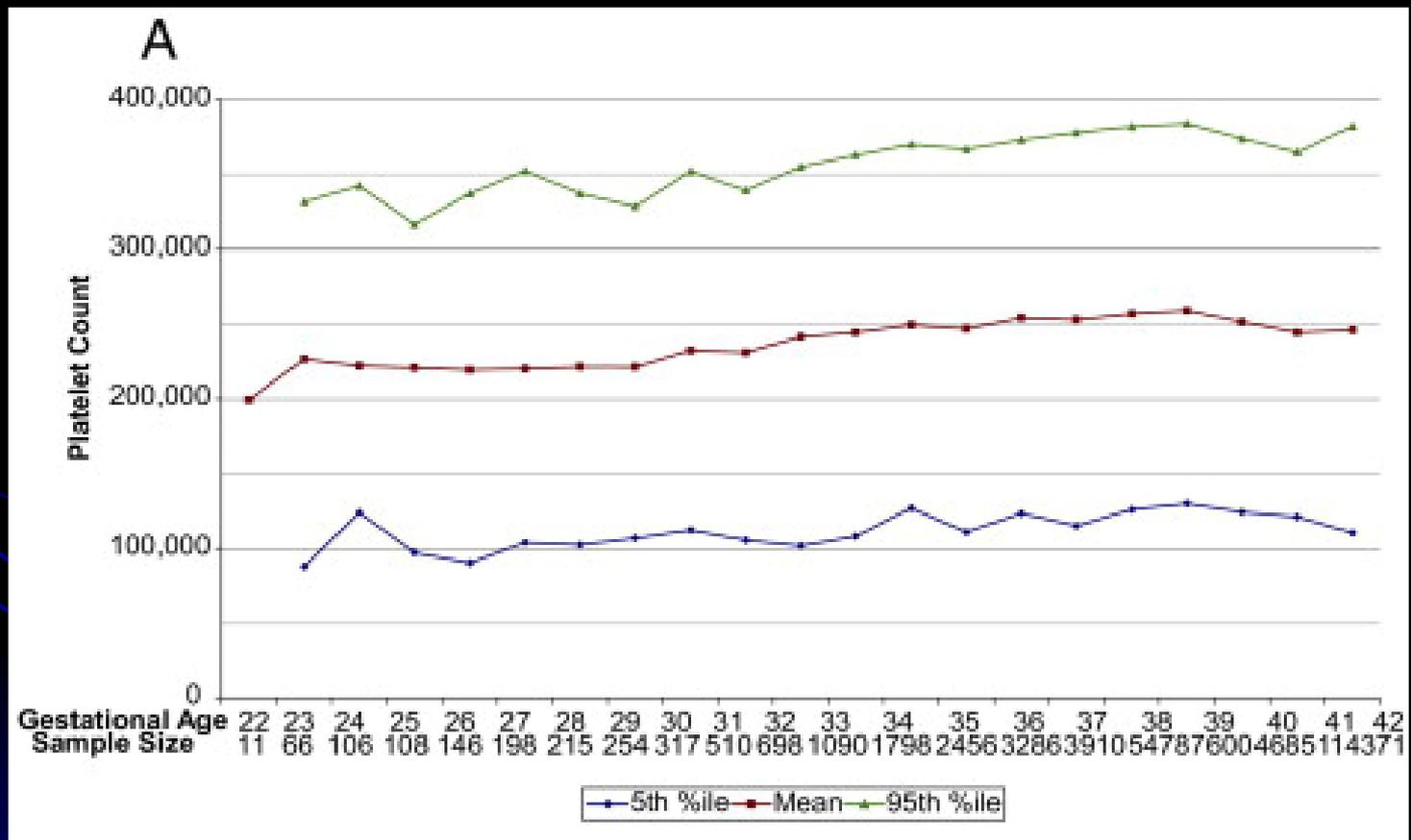
Martha C. Sola-Visner, MD
Division de Medicina Neonatal
Children's Hospital Boston

Pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales



Approx. 450,000 admisiones anuales

Cuentas plaquetarias en recién nacidos



Incidencia de trombocitopenia

- **En la población general: 0.7 - 0.9%**
 - 10% de esos casos son aloimmunes
- **En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN): 20 - 30%**
 - 20-25% tienen trombocitopenia severa (4-6% de todas las admisiones)
 - Incidencia inversamente proporcional a edad gestacional (75% en <1,000g)

Evaluacion del Recien Nacido con Trombocitopenia

• Considerar

- **Edad del infante (gestacional y post-natal)**
- **Severidad de la trombocitopenia**
- **Condicion clinica (enfermo o no?)**
- **Patologia materna (cuenta plaquetaria?)**
- **Examen fisico**
 - **Pequeno para edad gestacional?**
 - **Caracteristicas sindromicas?**
 - **Hepatosplenomegalia ?**
- **Medicinas**

Trombocitopenia de Presentacion Temprana (≤ 72 horas)

Presentacion Clinica	Severidad de la trombocitopenia	Diagnostico diferencial
Enfermo	Variable	Sepsis (bacteriana, viral) TORCH Asfixia Perinatal
De buena apariencia	Leve a moderada	Insuficiencia placentaria Trastornos geneticos Trombocitopenias congenitas Trombosis (renal) Autoimmune
	Severa	Trombocitopenia Aloimmune Trastornos geneticos Trombocitopenias congenitas Autoimmune

Trombocitopenia de Presentacion Tardia (> 72 horas)

Presentacion Clinica	Diagnostico Diferencial
Enfermo	Sepsis (bacterias, viruses, hongos) Enterocolitis necrotizante Errores congenitos del metabolismo
De buena apariencia	Trombocitopenia inducida por medicamentos

Trombocitopenia de Presentacion Temprana (≤ 72 horas)

Presentacion Clinica	Severidad de la trombocitopenia	Diagnostico diferencial
Enfermo	Variable	Sepsis TORCH Asfixia Perinatal
De buena apariencia	Leve a moderada	Insuficiencia placentaria Trastornos geneticos Trombocitopenias congenitas Trombosis (renal) Autoimmune
	Severa	Trombocitopenia Aloimmune Trastornos geneticos Trombocitopenias congenitas Autoimmune

Insuficiencia placentaria

- Trombocitopenia en 30-50% de prematuros con retraso de crecimiento intrauterino o nacidos de madres con pre-eclampsia
- Leve a moderada
- Alcanza el nadir a los 2-4 días de vida
- Resolución a los 10 días de vida
- Asociada con defecto transitorio en producción de plaquetas

Insuficiencia placentaria

- **Si la trombocitopenia es severa**
 - **Evaluar otras causas**
 - **Considerar trombocitopenia aloimmune (presente desde las 20 semanas)**
- **Si la trombocitopenia es prolongada**
 - **Considerar infecciones virales congenitas**
 - **Considerar trastornos geneticos asociados con retraso del crecimiento intrauterino**
 - **En particular si hay dismorfismo o defectos congenitos**

Trombocitopenia aloimmune

- **Patogenesis similar a enfermedad hemolitica del recién nacido**
- **Debido a incompatibilidad en antígenos plaquetarios (HPA-1)**
- **Escenario mas frecuente:**
 - **Madre es HPA-1b (PLA-1 negativa)**
 - **Padre y feto son HPA-1a (PLA-1 positivos)**
 - **La madre desarrolla anticuerpos contra HPA-1a**
 - **Anticuerpos cruzan la placenta y atacan las plaquetas del feto → Trombocitopenia**

Trombocitopenia aloimmune

- Usualmente severa
- Debe sospecharse en todo infante con plaquetas $<50 \times 10^9/L$ en primer día de vida
- Inicio antes de las 24 semanas de gestación
- Hemorragia intracraneal en 10-15%
- Cuenta plaquetaria aumenta en 1 a 4 semanas



Table 1 Human platelet antigens (HPAs)

System	Antigen	Original names	Glycoprotein	CD
HPA-1	HPA-1a	Zw ^a , Pl ^{A1}	GPIIIa	CD61
	HPA-1b	Zw ^b , Pl ^{A2}		
HPA-2	HPA-2a	Ko ^b	GPIb α	CD42b
	HPA-2b	Ko ^a , Sib ^a		
HPA-3	HPA-3a	Bak ^a , Lek ^a	GPIIb	CD41
	HPA-3b	Bak ^b		
HPA-4	HPA-4a	Yuk ^b , Pen ^a	GPIIIa	CD61
	HPA-4b	Yuk ^a , Pen ^b		
HPA-5	HPA-5a	Br ^b , Zav ^b	GPIa	CD49b
	HPA-5b	Br ^a , Zav ^a , Hc ^a		
	HPA-6bw	Ca ^a , Tu ^a	GPIIIa	CD61
	HPA-7bw	Mo ^a	GPIIIa	CD61
	HPA-8bw	Sr ^a	GPIIIa	CD61
	HPA-9bw	Max ^a	GPIIb	CD41
	HPA-10bw	La ^a	GPIIIa	CD61
	HPA-11bw	Gro ^a	GPIIIa	CD61
	HPA-12bw	Iy ^a	GPIb β	CD42c
	HPA-13bw	Sit ^a	GPIa	CD49b
	HPA-14bw	Oe ^a	GPIIIa	CD61
HPA-15	HPA-15a	Gov ^b	CD109	CD109
	HPA-15b	Gov ^a		
	HPA-16bw	Duv ^a	GPIIIa	CD61

Trastornos cromosomicos



Trisomia 18: 83%



Trisomia 13: 75%

Trastornos cromosomicos

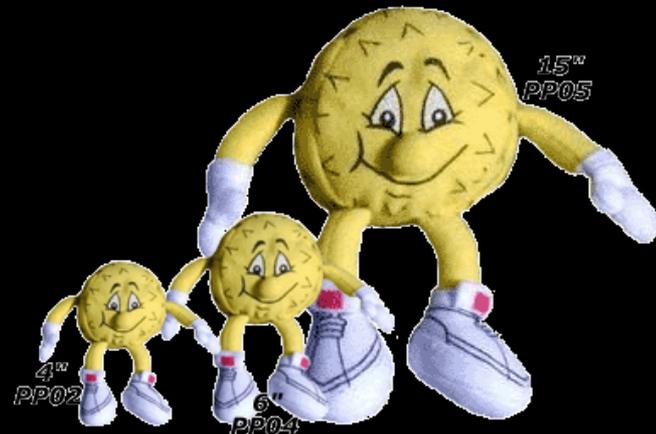
- ▀ **Sindrome de Down**
 - ▀ 66% de pacientes
 - ▀ 6% con plaquetas $<50 \times 10^9/L$
 - ▀ Resuelve espontaneamente a las 2 o 3 semanas

Evaluación de los mecanismos de trombocitopenia

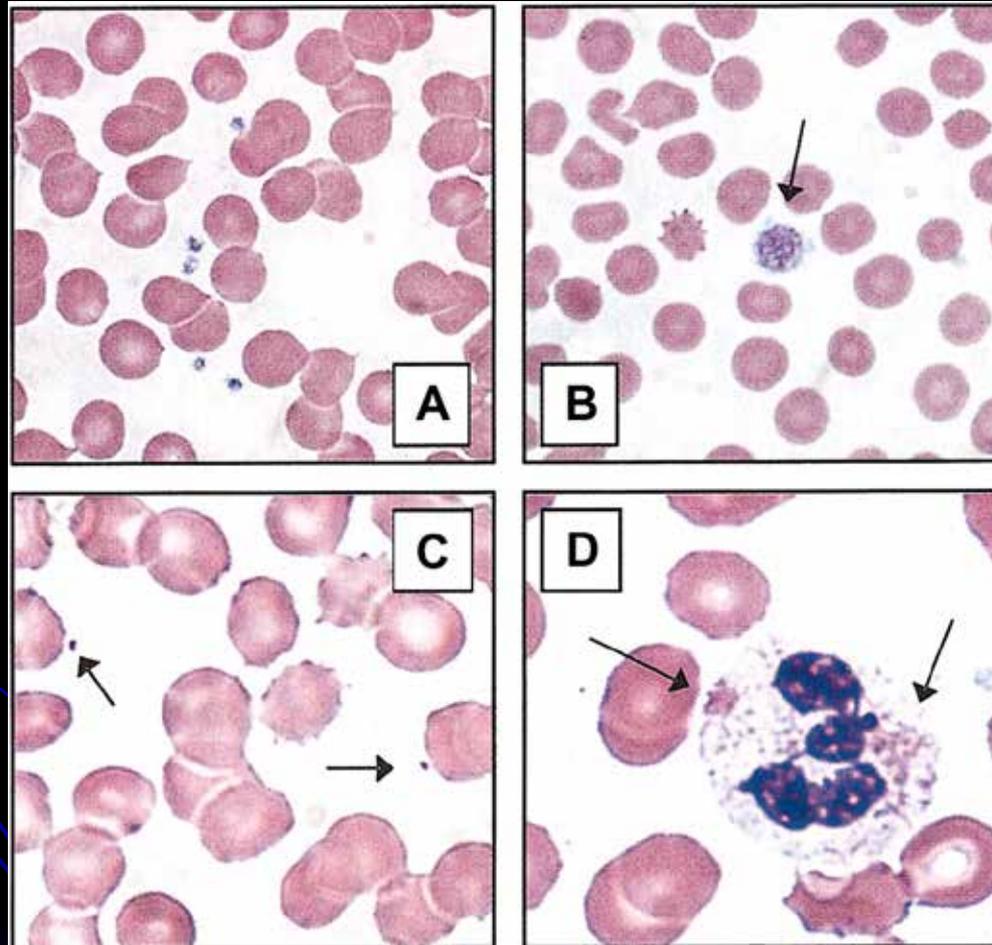
Parametros disponibles

Volumen plaquetario medio (VPM)

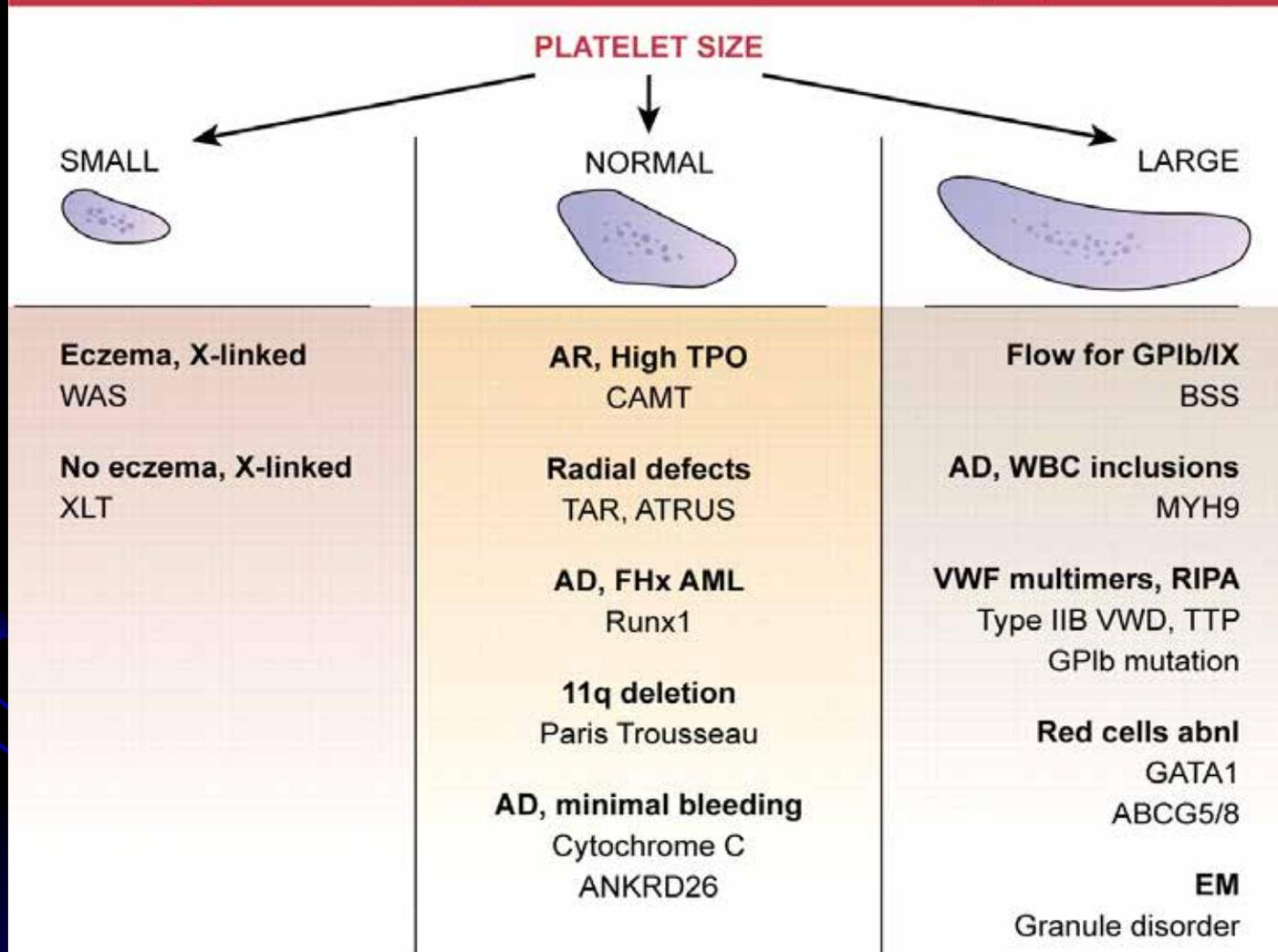
- Las plaquetas jovenes son mas grandes
 - Un VPM alto (>10 fL) sugiere destruccion plaquetaria
- Util para evaluacion de trombocitopenia congenitas



Evaluacion del tamaño de plaquetas



Algorithm for Diagnosis of Familial Thrombocytopenia



Síndrome de trombocitopenia y ausencia del radio

- Autosómico recesivo
- Trombocitopenia severa
- 25% mortalidad
- Cuenta plaquetaria mejora antes de alcanzar edad escolar
- Respuesta inadecuada a trombopoietina

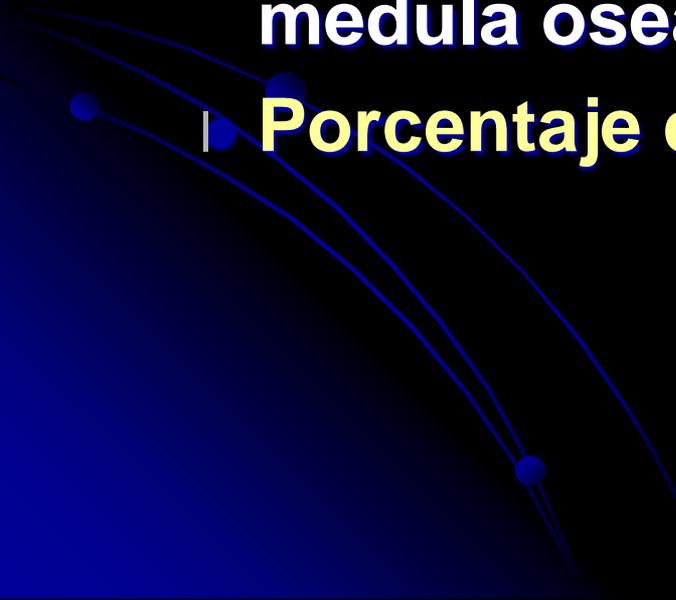


Trombocitopenia amegacariocitica congenita con sinostosis radio-ulnar (ATRUS)



- Trombocitopenia amegacariocitica congenita
- Inabilidad de rotar el antebrazo
- Mutaciones en el gen Hox-A11

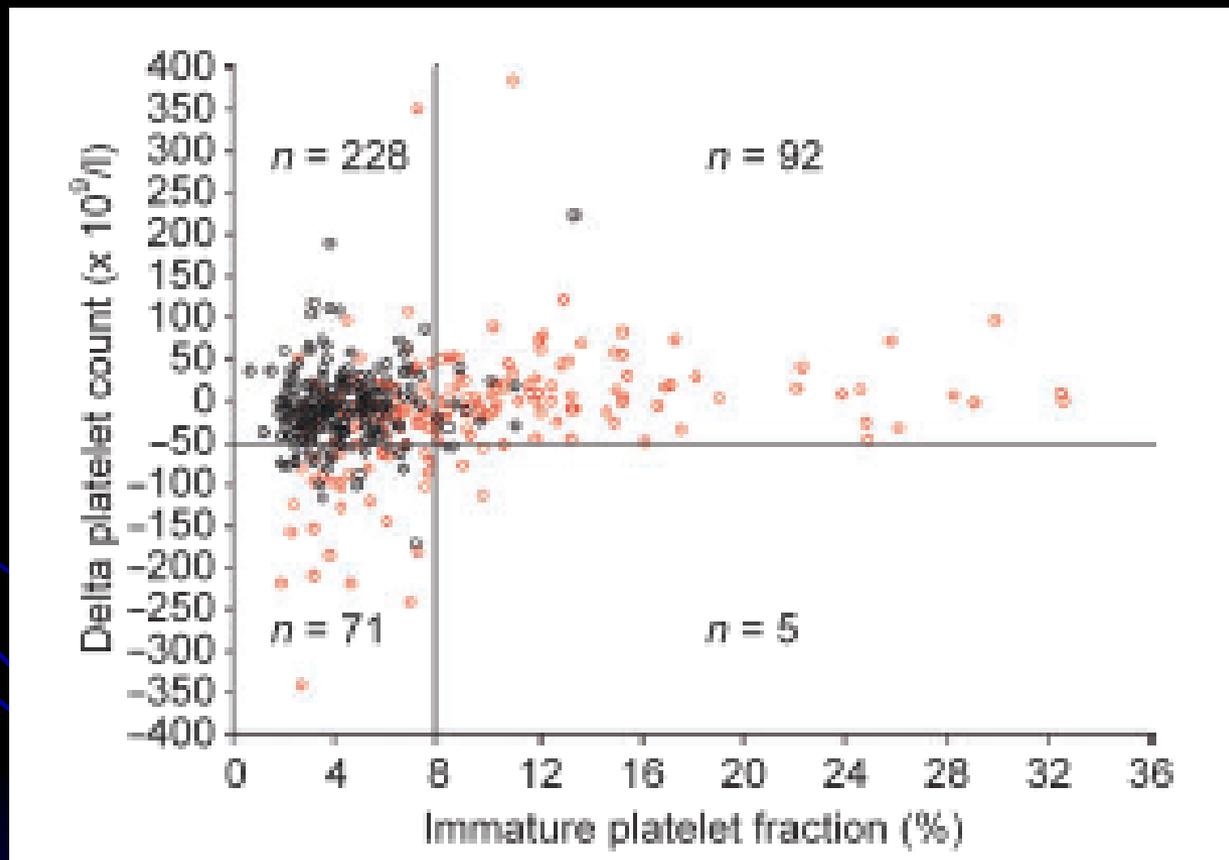
Evaluación de los mecanismos de trombocitopenia

- **Nuevos tests (no fácilmente disponibles)**
 - **Concentraciones de trombopoietina (Tpo)**
 - **Concentración de megacariocitos en la medula osea**
 - **Porcentaje de plaquetas reticuladas**
- 

Porcentaje de plaquetas reticuladas (RP%)

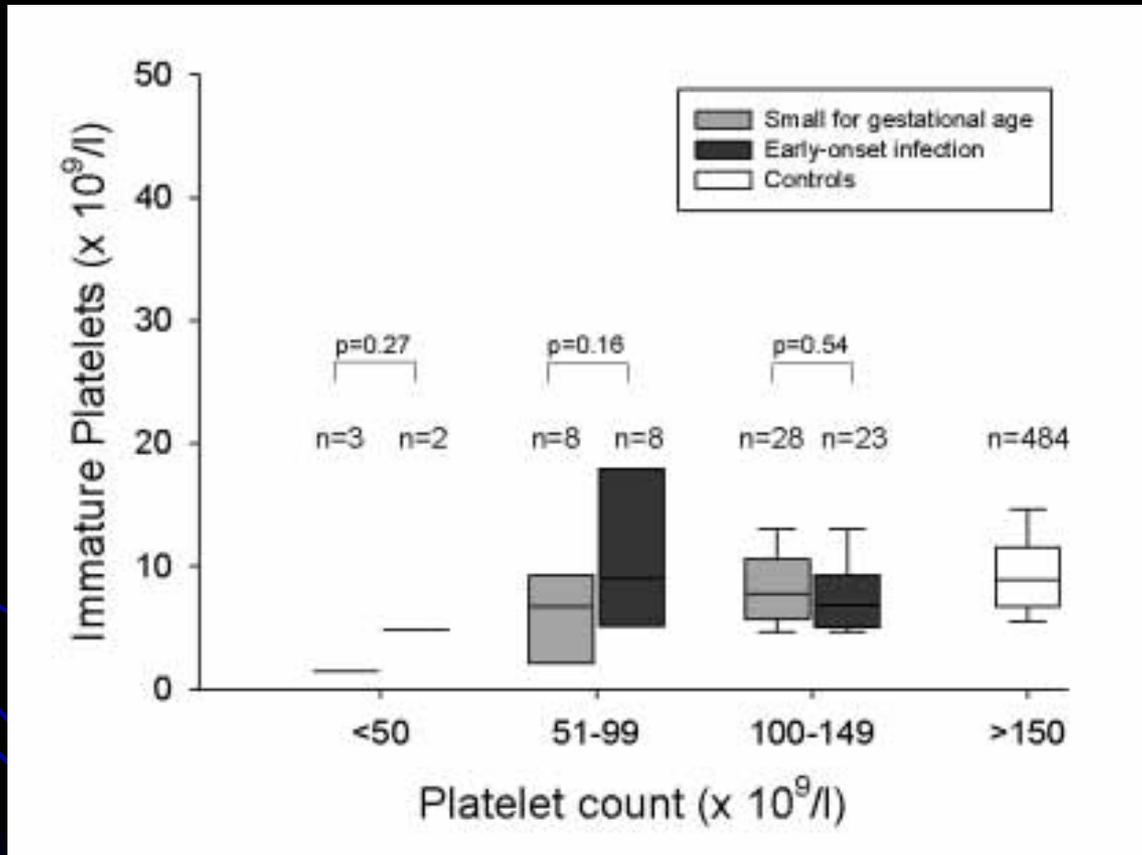
- **Plaquetas reticuladas:** Plaquetas recién liberadas de la médula ósea, que contienen RNA residual
- **El RP% refleja la producción plaquetaria (análogo al % de reticulocitos para evaluar anemia)**
- **Test no estandarizado, requiere citometría de flujo (impráctico clínicamente)**
- **Equivalente clínico: Fracción de plaquetas inmaturas (IPF), medido en el contador celular Sysmex XE-Pro series**

IPF en neonatos para predecir la resolucion de la trombocitopenia

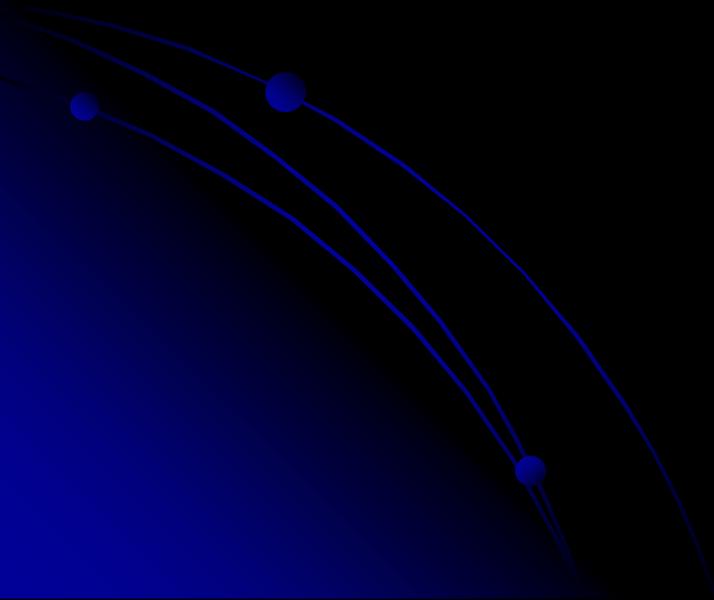


Cremer et al., BJH, 2008

IPF en neonatos con trombocitopenia temprana: Retraso del crecimiento intrauterino vs. sepsis



Tratamiento de la trombocitopenia neonatal



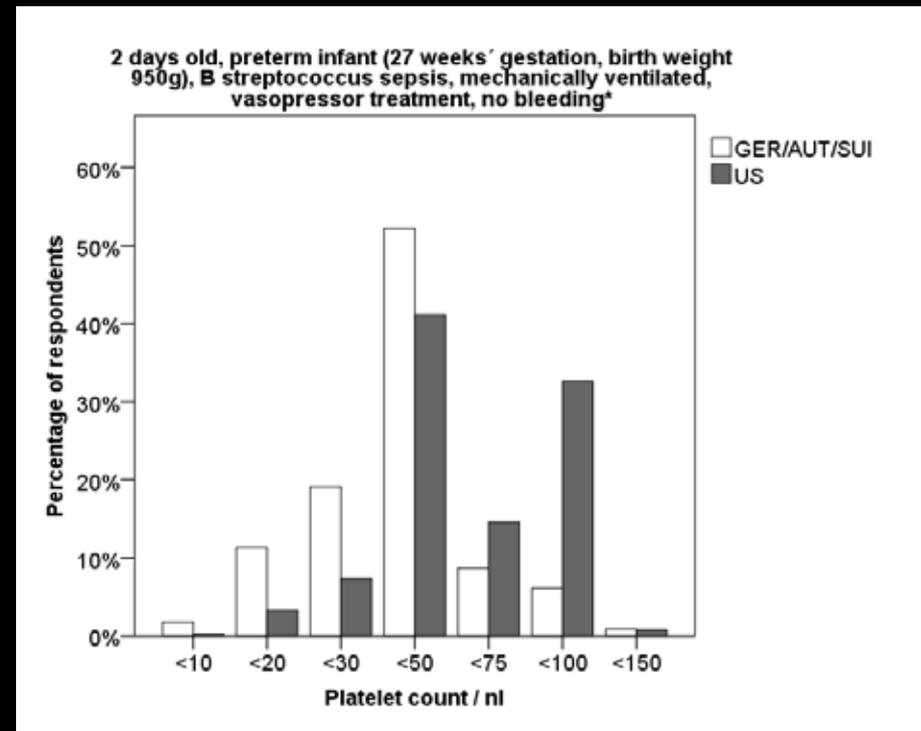
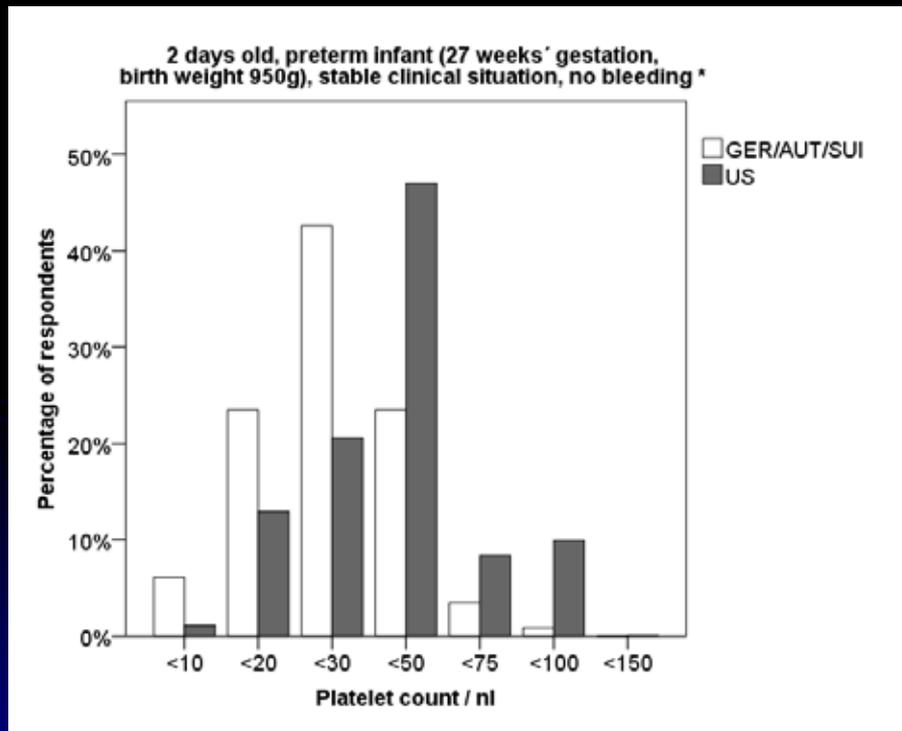
Transfusiones plaquetarias



Encuesta de transfusiones plaquetarias neonatales (U.S.A. y Europa)

- Encuesta a neonatologos en EE.UU. y paises europeos que hablan aleman**
 - Gran diversidad de practicas transfusionales**
- 

Transfusiones plaquetarias en EE.UU. y Europa

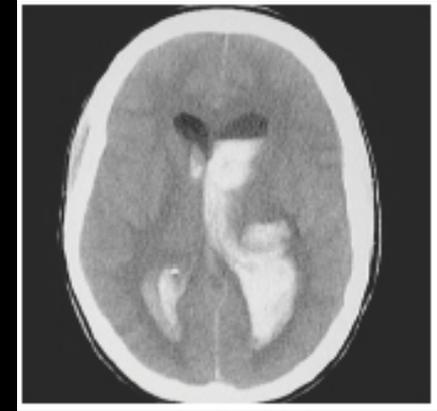


Josephson et al., Pediatrics 2009

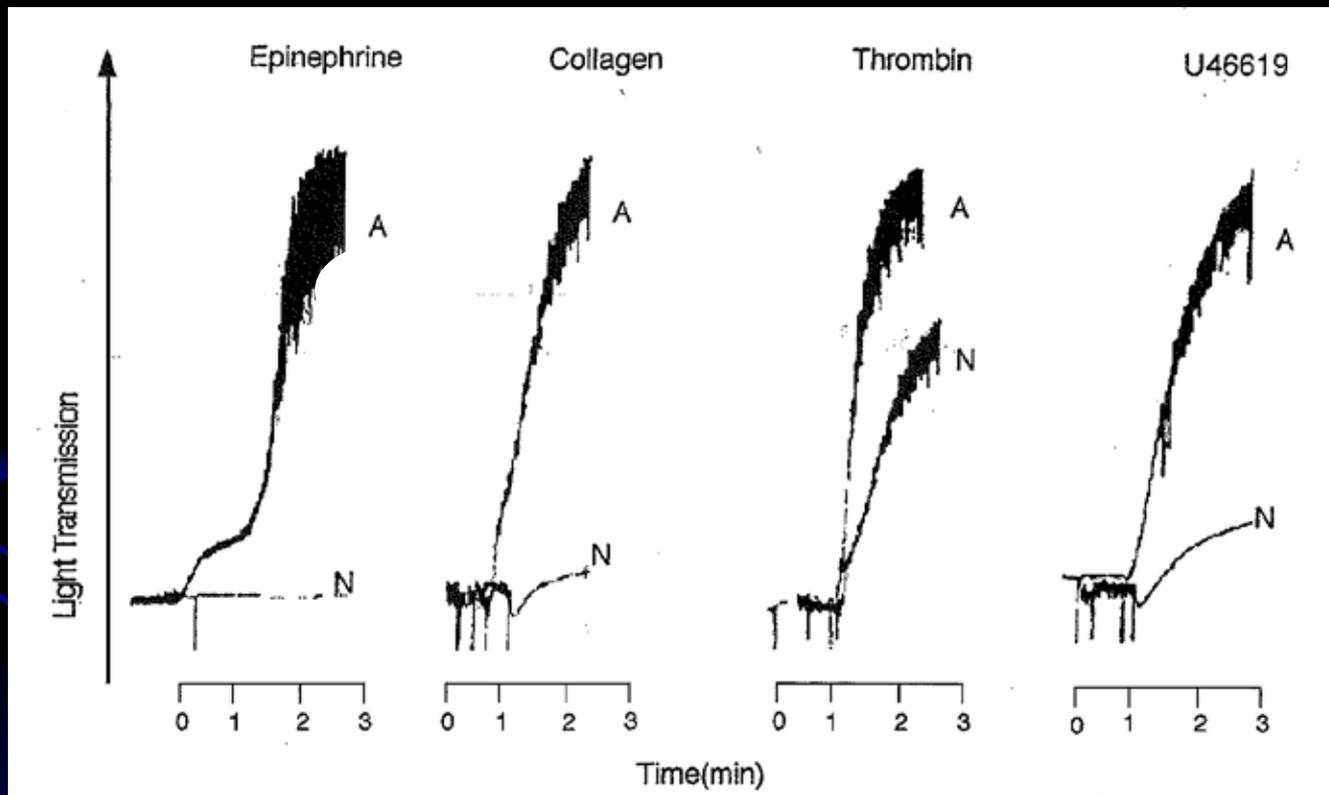
Cremer, Sola-Visner, et al., Transfusion, 2011.

Incidencia de sangrado en recién nacidos

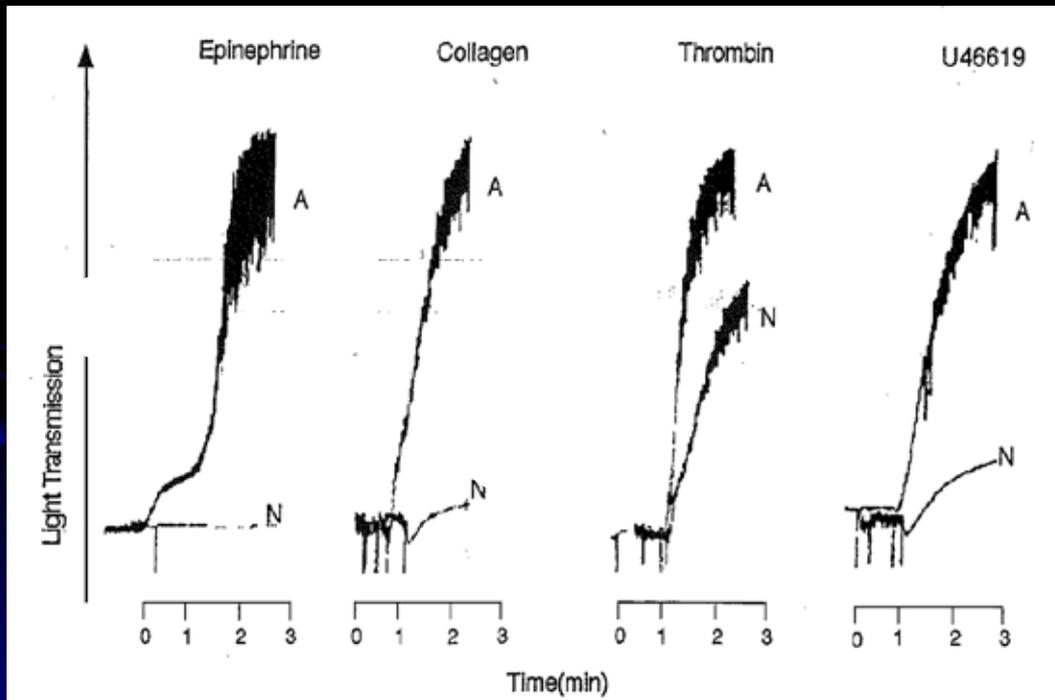
- **25-31% de recién nacidos con peso <1,500g tienen sangrado intracraneal, usualmente hemorragia intraventricular (HIV)**
- **Casi todos los casos de HIV ocurren en los primeros 10 días de vida**
 - **Asociadas con problemas en el desarrollo neurologico**



Agregación plaquetaria en sangre de cordón umbilical de recién nacidos a término



Que tan severo es el sangrado?



Los tiempos de sangrado son mas cortos en recién nacidos a término sanos que en adultos sanos (Andrew M., *Am J Hematol*, 1989)

Hiporeactividad plaquetaria en neonatos: Parte de un balance

Plaquetas hiporeactivas



- | Hct elevado
- | VCM elevado
- | Altos niveles de FVW
- | Polimeros de FVW ultralargos

Tiempos de sangrado mas cortos
Tiempos de cerrado mas cortos (PFA-100)
Hemostasia Primaria Adecuada

Cual es la evidencia que guia las transfusiones plaquetarias neonatales?

Un estudio randomizado *(Andrew et al., 1993)*

- 152 infantes de muy bajo peso, 0-7 dias
- Randomizados a recibir transfusiones por plaquetas $<150 \times 10^9/L$ o $<50 \times 10^9/L$
- Mayoria de infantes en segundo grupo fueron transfundido por plaquetas de $60 \times 10^9/L$
- Ninguna diferencia en incidencia o severidad de HIV
 - Grupo transfundido a $<150 \times 10^9/L$: 28%
 - Grupo transfundido a $<60 \times 10^9/L$: 26%

Conclusiones de unico estudio randomizado

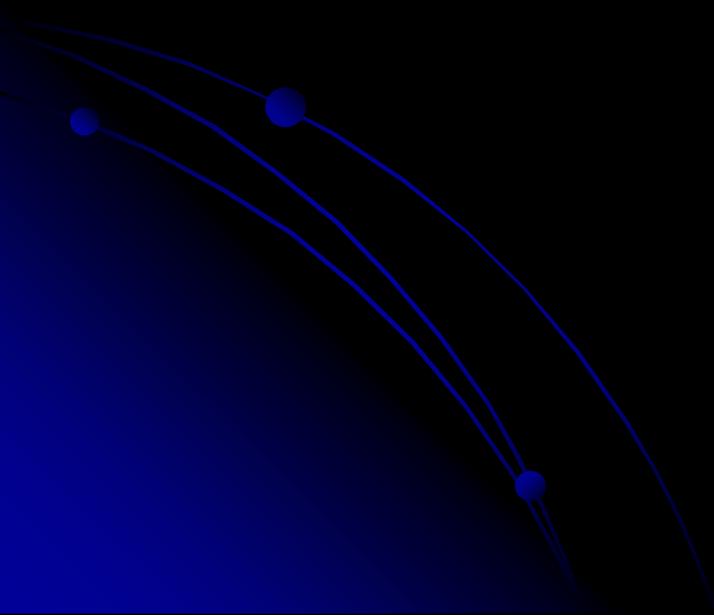
- **Transfundir a prematuros de bajo peso con trombocitopenia leve a moderada (plaquetas $60-150 \times 10^9/L$) en la primera semana de vida no reduce la incidencia ni la severidad de la HIV.**

Estudios randomizados controlados

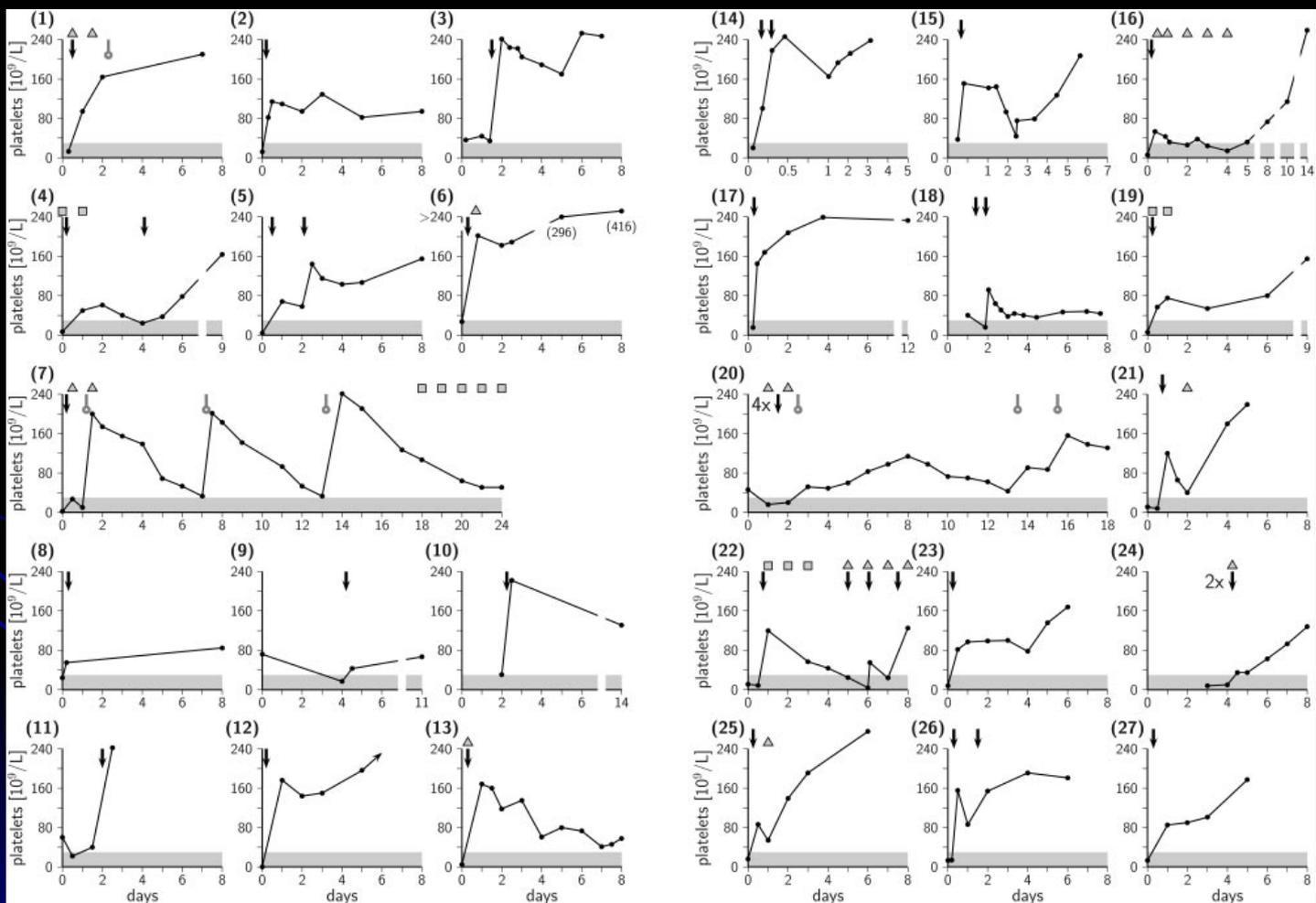
- **En el Reino Unido:** Estudio comparando la seguridad de transfundir recién nacidos pretermino a cuentas plaquetarias <25 vs. $<50 \times 10^9/L$ (PLANET 2, Stanworth).
- **En U.S.A.:** Estudio de transfusiones plaquetarias neonatales (no iniciado)

	Grupo liberal (Plaquetas $\times 10^9/L$)		Grupo restrictivo (Plaquetas $\times 10^9/L$)	
Edad	Riesgo bajo	Riesgo alto	Riesgo bajo	Riesgo alto
<i>Días 1-10</i>	50	100	30	60
<i>> Día 10</i>	40	70	20	50

Tratamiento de la trombocitopenia aloimmune



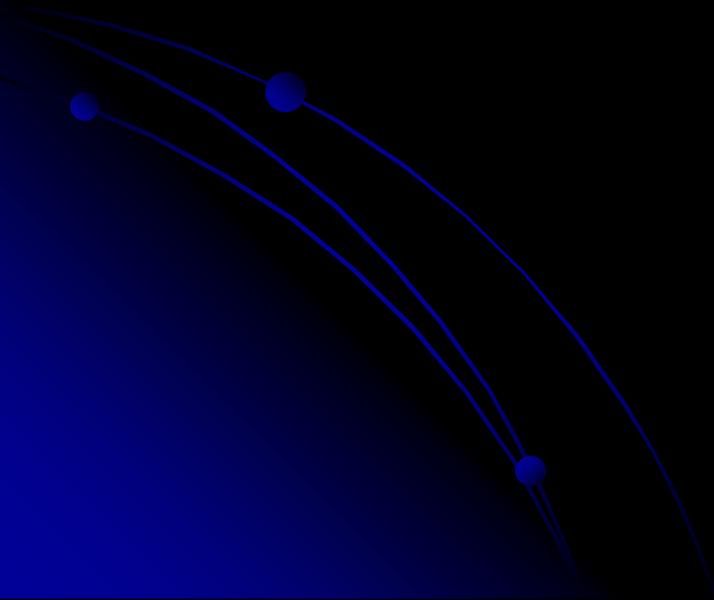
Desmintiendo un mito: Plaquetas de donantes no seleccionados en neonatos con trombocitopenia aloimmune severa



Manejo de la trombocitopenia aloimmune

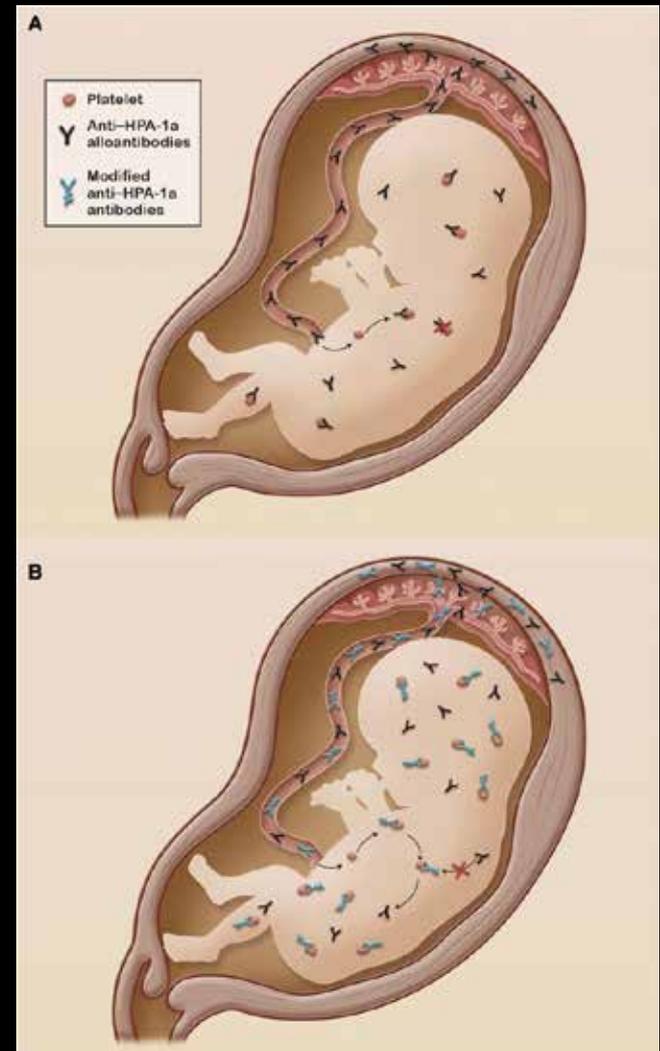
- Si hay plaquetas de donante HPA-1b1b (PLA-1 negativo), transfusion con esas plaquetas es ideal
 - Si la cuenta plaquetaria es $30-50 \times 10^9/L$ y no hay HIV
 - Considerar IGIV (1g/kg)
 - Si la cuenta plaquetaria es $<30 \times 10^9/L$
 - Transfundir plaquetas
 - IGIV
 - Si existe HIV
 - Intente mantener plaquetas $>100 \times 10^9/L$

Tratamiento de la trombocitopenia neonatal: El futuro



Inhibición de la destrucción plaquetaria por anti-HPA-1a

- Anticuerpos anti-HPA-1a modificados
 - NGM-SZ21
 - Anticuerpo monoclonal desglucosilado (*Bakchoul T, Blood 2013*)
 - B2G1 λ nab
 - Anticuerpo recombinante modificado (*Ghevaert C, Blood 2013*)

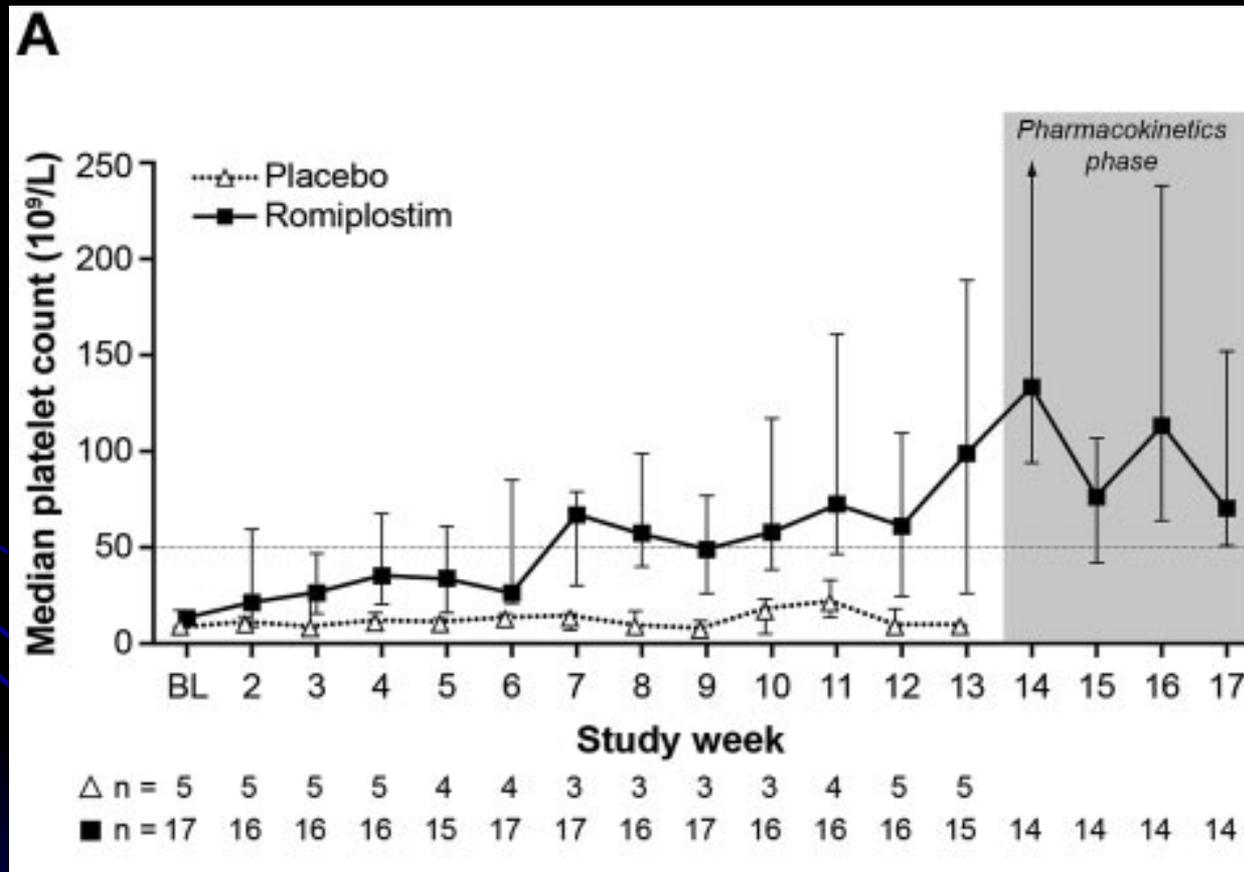


Factores trombopoieticos de “segunda generacion”:

Los mimeticos de trombopoietina (Tpo)

- Substancias sin homologia con la Tpo
- Actuan a traves del receptor de Tpo
- Aprobados por la FDA para el tratamiento de adultos con PTI refractaria (2008)
 - AMG531 (Romiplostin, Nplate®, Amgen)
 - SB-497115 (Eltrombopag, GlaxoSmithKline)

Estudio randomizado doble-ciego de Romiplostin en niños con PTI



Mimeticos de Tpo en neonatologia: Ha llegado la hora?

■ Consideraciones especiales

- Necesidad de identificar candidatos apropiados para tratamiento: Neonatos cuya trombocitopenia durara >14 dias
- Los efectos farmacocineticos y farmacodinamicos probablemente seran diferentes en neonatos
 - Las dosis requeridas probablemente sean mas bajas
- El receptor de Tpo se expresa en el cerebro (Tpo es pro-apoptotica en los precursores neuronales)
 - Efectos no-hematopoieticos?

■ Conclusion

- Los mimeticos de Tpo deben ser utilizados en neonatos solo en el contexto de estudios clinicos.

Gracias por su atencion!



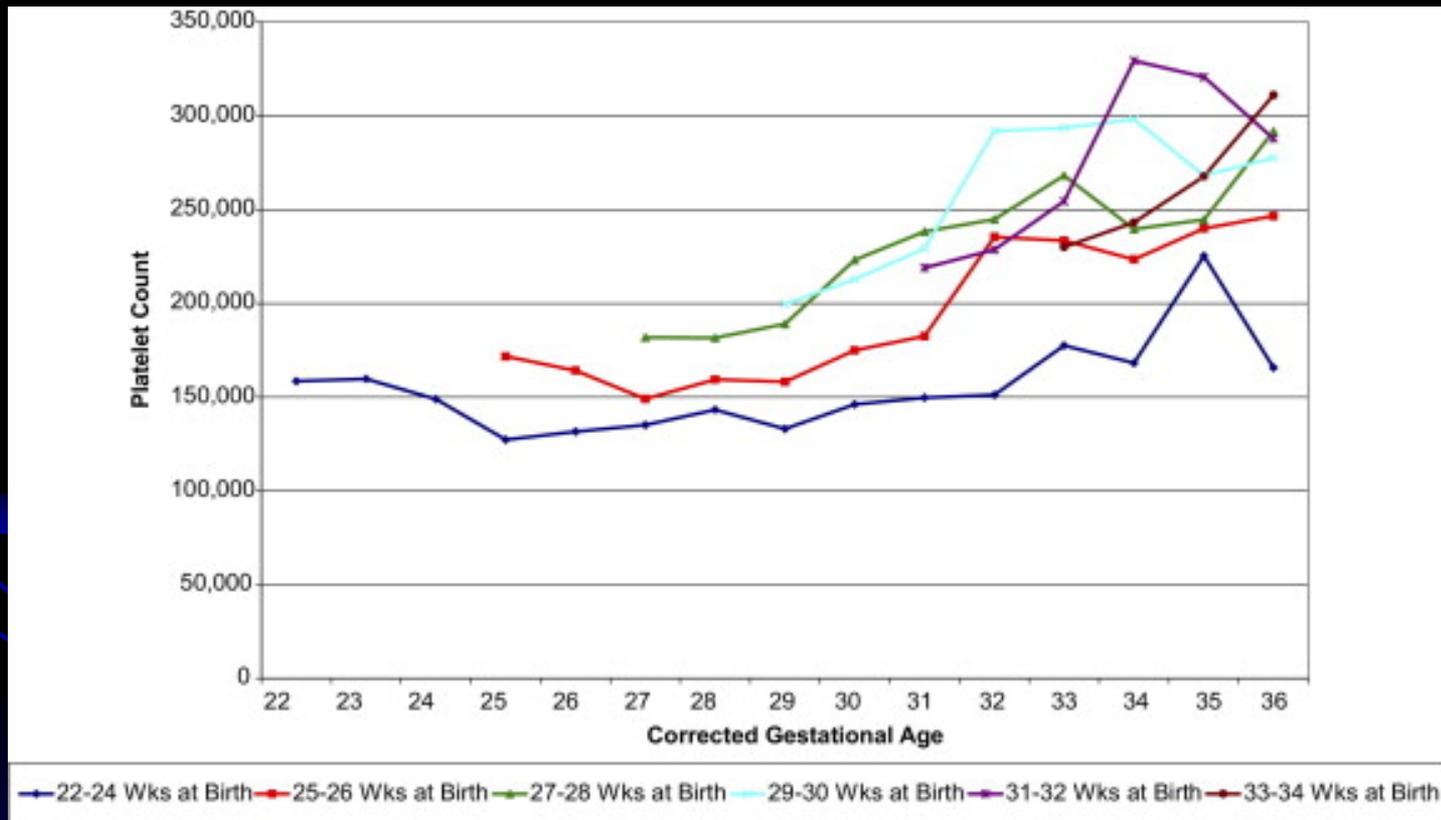
Riesgos/Complicaciones de las transfusiones plaquetarias

- TRALI (Transfusion Associated Lung Injury)
- TACO (Transfusion Associated Circulatory Overload)
- Sepsis bacteriana
 - Incidencia: 1:24,000-1:500,000 transfusiones de plaquetas
 - Riesgo infeccioso mas importante de las transfusiones, particularmente las transfusiones de plaquetas (almacenadas a temperatura ambiente)
 - Frecuentemente no reconocido en la UCIN
- Patogenos nuevos (babesiosis, chagas)
- Reacciones mediadas por citokinas, factores intraplaquetarios

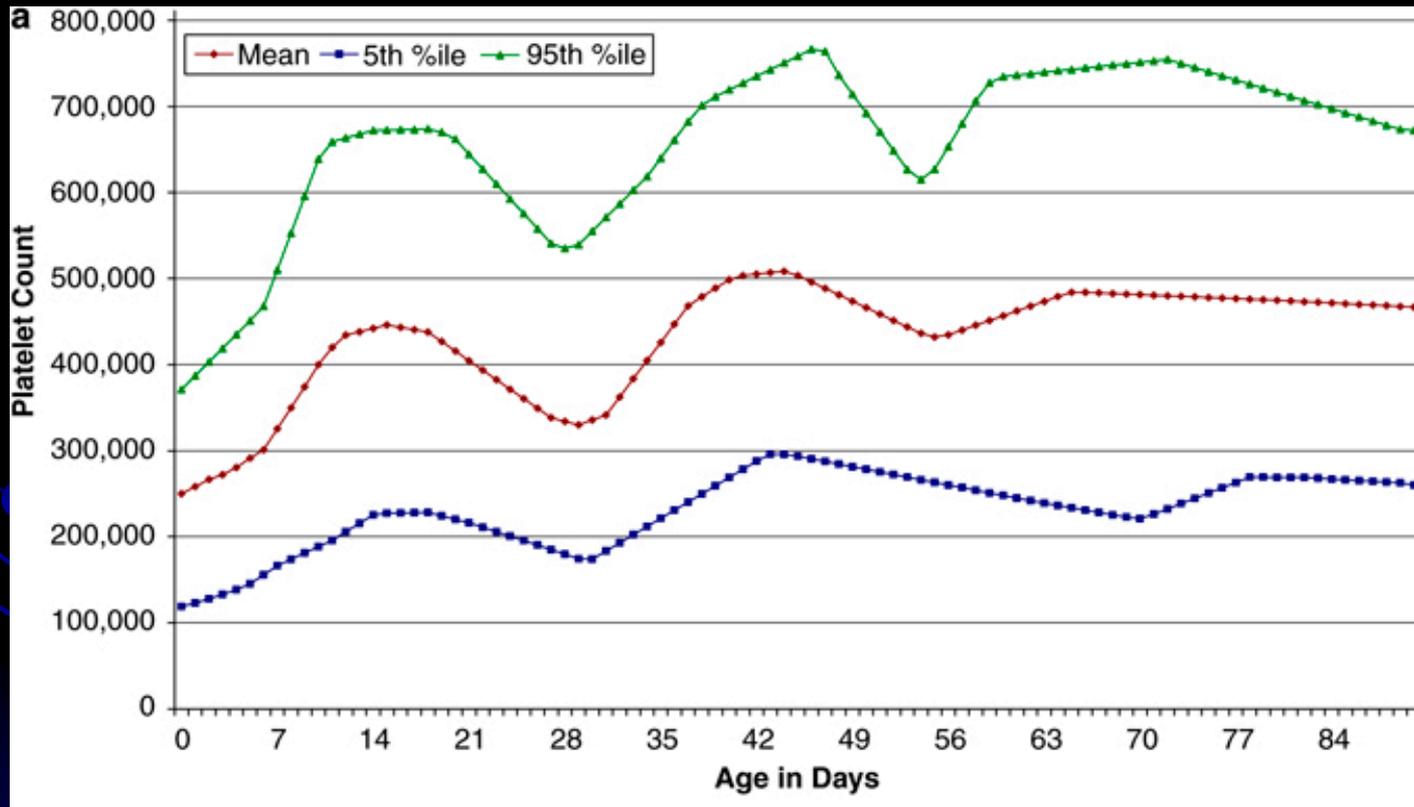
Riesgos de transfusiones plaquetarias comparadas a otros productos sanguíneos

- **Transfusiones de productos sanguíneos en pediatría: un análisis multi-institucional de complicaciones**
(Slonim et al., 2008)
 - **Globulos rojos: 0.95%**
 - **Plaquetas: 1.85%**
 - **Factores de coagulación: 0.36%**
 - **Plasma/otros factores serológicos: 0.7%**

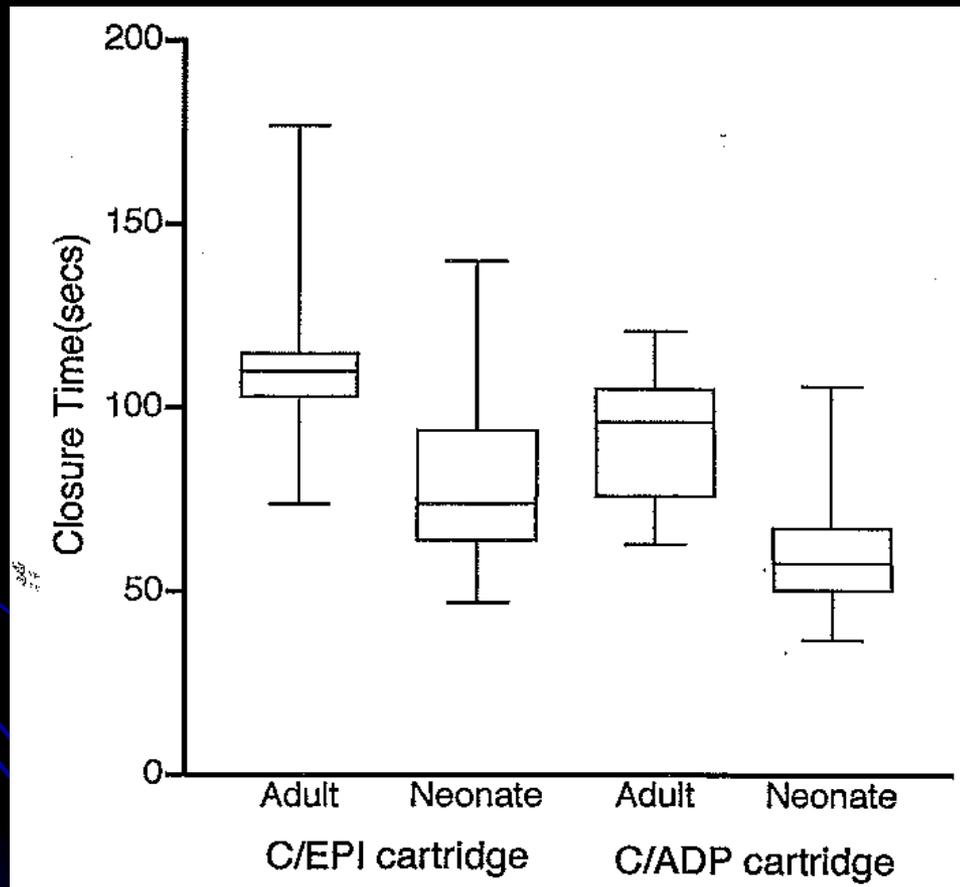
Cuentas plaquetarias en recién nacidos



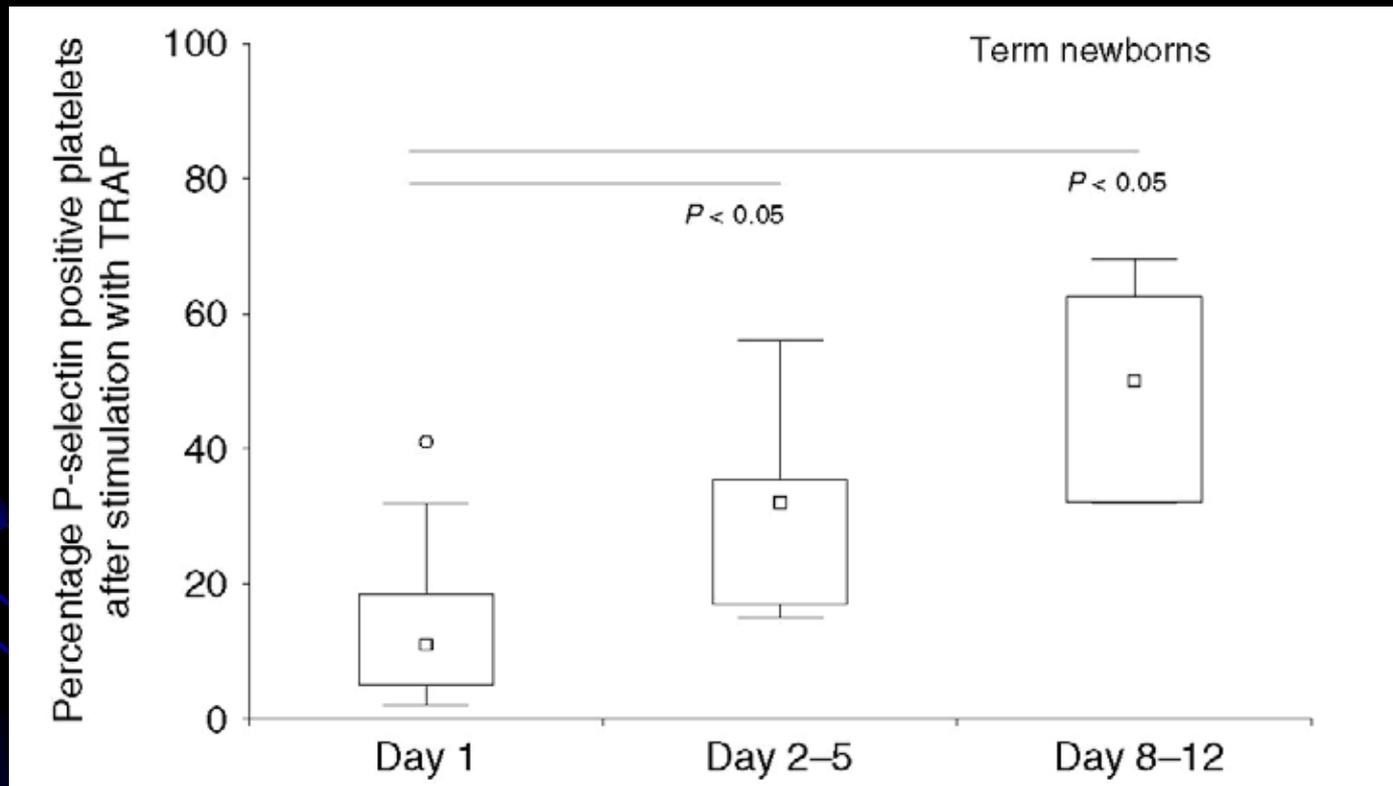
Cuentas plaquetarias en recién nacidos



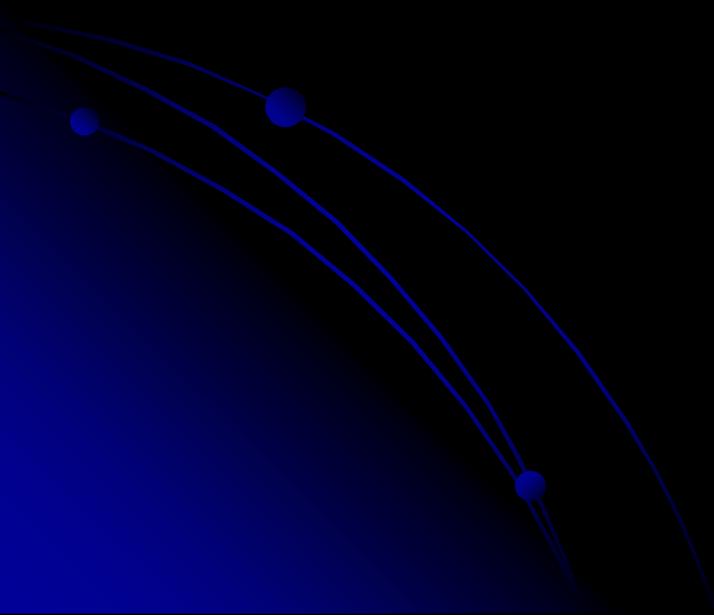
PFA-100 Closure Times (CTs) in CB from full term neonates



Hiporeactividad plaquetaria neonatal: Resolución en 10 días



**Cual es el riesgo de sangrado en
recien nacidos con plaquetas
<50 x 10⁹/L?**



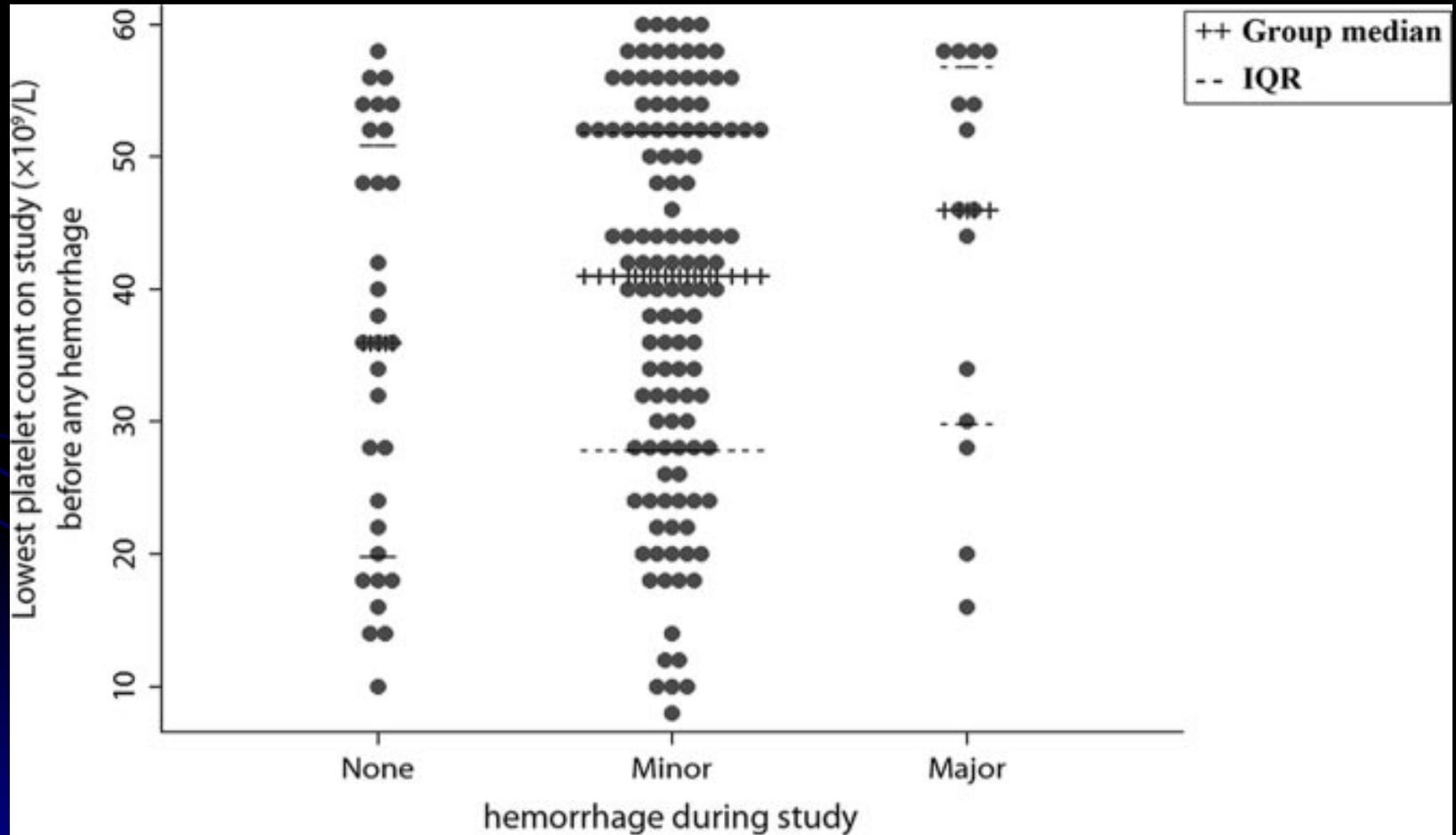
Trombocitopenia severa y riesgo de sangrado (*Baer et al., Pediatrics 2009*)

Episodes of Severe Thrombocytopenia						
Lowest Platelet Count	<i>n</i>	% With Cutaneous Hemorrhage	% With Pulmonary Hemorrhage	% With GI Hemorrhage	% With IVH (All Grades)	% With Grade 3 or 4 IVH
< 20 000	78	18 ^a	8	5	29	17
20 000–30 000	78	9	8	1	35	15
31 000–50 000	11 7	9	6	2	32	19

Trombocitopenia severa y riesgo de sangrado (*Stanworth et al., Pediatrics 2009*)

- **Estudio prospectivo multicentrico observacional de neonatos con trombocitopenia severa**
 - **169 recién nacidos (plaquetas $<60 \times 10^9/L$)**
 - **9% (15/169) tuvo sangrado mayor**
 - **60% (9/15) fueron HIV**
 - **87% (13/15) de sangrados en las primeras dos semanas de vida**
 - **87% (13/15) en neonatos <28 semanas de gestación**

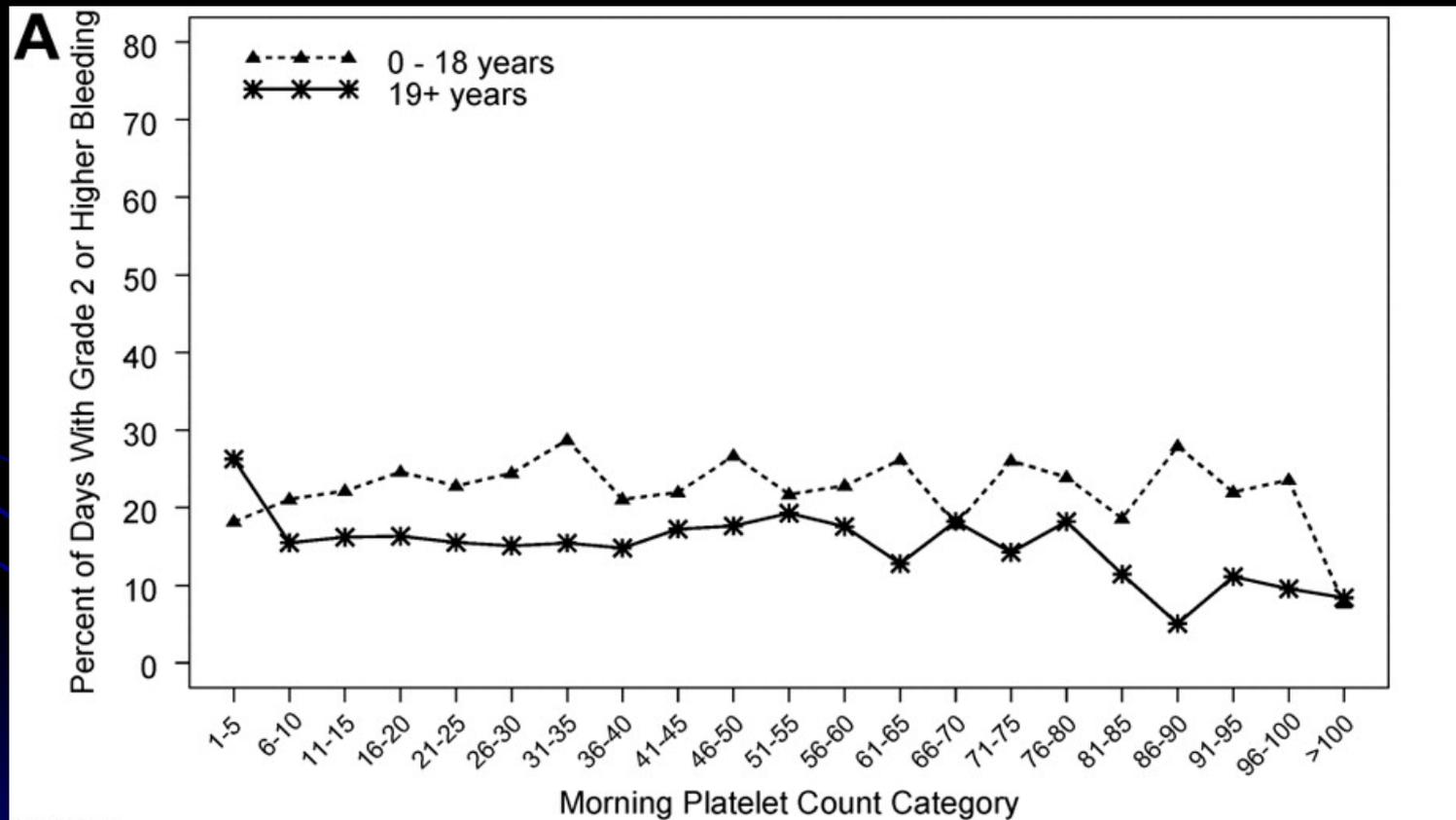
Trombocitopenia severa y riesgo de sangrado (*Stanworth SJ, Pediatrics, 2009*)



Riesgo de HIV en relacion a la cuenta plaquetaria previa

Lowest Platelet Count Category (x 10 ⁹ /L)	Hazard Ratio	95% Confidence Interval
10 to 30	3.655	(1.347, 9.916)
>30 to 40	1.840	(0.256, 13.235)
>40 to 50	4.601	(2.019, 10.481)
>50 to 60	0.894	(0.220, 3.631)
>60 to 70	1.363	(0.432, 4.300)
>70 to 80	4.098	(2.142, 7.843)
>80 to 90	3.243	(1.570, 6.698)
>90 to 100	2.584	(1.258, 5.307)
>100 to 150	1.981	(1.384, 2.836)
>150	1.000	Reference Group

Relacion entre cuenta plaquetaria diaria y sangrado grado ≥ 2



Conclusiones

- | Si bien neonatos con trombocitopenia tienen un mayor riesgo de HIV, no hay correlacion clara entre la severidad de la trombocitopenia y el riesgo de sangrado clinicamente significativo.
- | No hay ninguna evidencia de beneficio para transfusiones de plaquetas administradas a recién nacidos pretermino sin sangrado activo y con cuentas plaquetarias $\geq 60 \times 10^9/L$
- | Se necesitan estudios prospectivos randomizados para establecer parametros adecuados para transfundir a recién nacidos con trombocitopenia.

Thrombocitopenia Neonatal

- Definición: Plaquetas $<150,000/\mu\text{L}$
- Plaquetas $100,000 - 150,000/\mu\text{L}$
 - Repetir
 - Seguir cuadro clínico
- Plaquetas $<100,000/\mu\text{L}$
 - Evaluar

Table 1. Summary of inherited thrombocytopenia syndromes by platelet size, inheritance, and associated features

Platelet size	Inheritance	Associated features	Genetic mutation	Disorder
Normal	AR	Aplastic anemia, increased TPO	c-MPL	CAMT
Normal	Complex	Absent radii	Del1q21	TAR
Normal	AD	Radioulnar synostosis	HoxA11	ATRUS
Normal	AD/new	Cardiac, neurologic defects	Del11q23	Paris Trousseau syndrome
Normal	AD	Myeloid leukemia	RUNX1	FPD-PMM
Normal	AD	Reduced alpha granules, hypolobulated megakaryocytes	ANKRD26	THC2
Large	AR	Absent alpha granules, marrow fibrosis	NBEAL2	Gray platelet syndrome
Large	AR	Absent aggregation in response to ristocetin	GPIIb/GPIX	Bernard–Soulier syndrome
Large	X-linked	Reduced alpha granules, anemia	GATA1	XLT, XLTT
Large	AD	Renal failure, hearing loss, leukocyte inclusions	MYH9	MYH9-related disease
Large	AR	Microangiopathic hemolytic anemia, ultralarge VWF multimers	ADAMTS13	Upshaw Schulman syndrome
Large	AD	Decreased VWF, increased aggregation in response to ristocetin	VWF, GPIIb	Type 2B VWD, platelet type VWD
Small	X-linked	Immune deficiency, eczema	WASp	Wiskott–Aldrich syndrome

Inheritance is defined as autosomal recessive (AR), autosomal dominant (AD), X-linked, or complex. Disorders are abbreviated as follows: CAMT, congenital amegakaryocytic thrombocytopenia; TAR, thrombocytopenia with absent radii; ATRUS, amegakaryocytic thrombocytopenia with radioulnar synostosis; FPD-PMM, familial platelet disorder with predisposition to myeloid malignancy; THC2, thrombocytopenia 2; XLT, X-linked thrombocytopenia; XLTT, X-linked thrombocytopenia with thalassemia; VWD, von Willebrand disease.