

Gradu Amaierako Lana  
Medikuntza Gradua

## Tronbozitopenia immune primarioa: Basurtu Unibertsitate Ospitalean emandako azken 8 urteetako kasuen errebisioa

Egilea:

JON GOIKOETXEA BURGUILLO

Zuzendaria:

AINHOA GONDRA SANGRONIZ

© 2018, Jon Goikoetxea Burguillo

Leioa, 2019ko apirilaren 22a

## **AURKIBIDEA**

<b>1. SARRERA .....</b>	<b>2</b>
1.1. Patogenia eta epidemiologia.....	2
1.2. Klinika .....	4
1.3. Diagnostikoa eta proba osagarriak.....	5
1.4. Sailkapena.....	8
1.5. Tratamendua eta pronostikoa.....	8
<b>2. HELBURUAK .....</b>	<b>12</b>
<b>3. MATERIAL ETA METODOAK .....</b>	<b>12</b>
3.1. Bilaketa bibliografikoa .....	12
3.2. Kasu bilketa .....	13
3.3. Datuen analisia .....	15
<b>4. EMAITZAK .....</b>	<b>18</b>
4.1. Epidemiologia.....	18
4.2. Aurrekari pertsonalak eta familiarrak.....	20
4.3. Klinika .....	22
4.3. Diagnostikoa eta proba osagarriak.....	25
4.4. Tratamendua eta pronostikoa.....	29
<b>5. EZTABAIDA .....</b>	<b>31</b>
5.1. Epidemiologia.....	31
5.2. Aurrekari pertsonalak eta familiarrak.....	32
5.3. Klinika .....	33
5.4. Diagnostikoa eta proba osagarriak.....	34
5.5. Tratamendua eta pronostikoa.....	37
<b>6. ONDORIOAK .....</b>	<b>38</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>38</b>

## 1. SARRERA

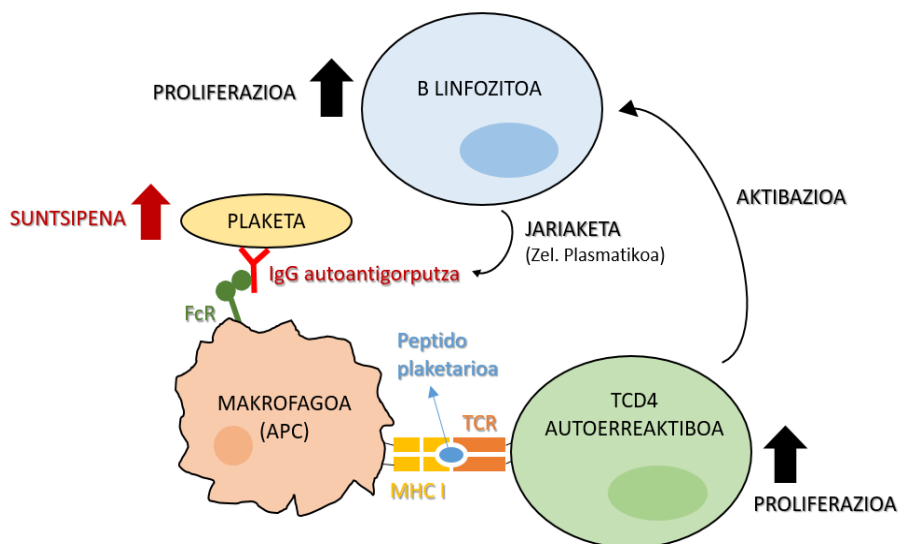
Tronbozitopenia Immune Primarioa (PTI) umeetan eman daitekeen gaixotasun hematologiko autoimmunea da. Definizioz, PTI kontsideratzeko, odol periferikoko plaketa zenbaketan 100.000/mmc-tik beherako jaitsiera isolatua eman behar da, inolako eragile zuzenik edo ezagunik egon gabe<sup>(1,2,3)</sup>.

Gaixotasun honen terminologiaren inguruan aldaketak egon ziren 2009.urtean, zeinetan estandarizazio internazional bat<sup>(3)</sup> burutu egin zen: ordura arte Purpura Tronbozitopeniko Idiopatikoa bezala ezagutzen zen, baina kontsentsu horretatik aurrera, Tronbozitopenia Immune Primario terminoa onartu zen. Horrela, “idiopatikoa” terminoa “immune” terminoagatik ordezkatzeko zuzenagoa zela ikusi zen, gaixotasunaren oinarri patogeniko autoimmunea dela eta<sup>(4,5,6)</sup>. Gainera, “primario” terminoa erabiltzea erabaki zen, PTI-ak eragile zuzenik edo ezagunik ez daukala adierazteko helburuarekin, definizioz ez baita beste prozesu edo entitate batengatik emandako gaixotasun sekundarioa, baizik eta gaixotasun primarioa. Bukatzeko, “purpura” hitza erabiltzea deuseztatu zen, odoljarioak ez baitira kasu guztietan ematen eta beraz ez baita gaixotasunaren adierazgarria.

### 1.1. PATOGENIA ETA EPIDEMIOLOGIA

Patogeniaren aldetik, PTI-an plaketen suntsipena sistema fagozitiko mononuklearrak bideratzen du<sup>(6,7)</sup> opsonizazio eta fagozitosi mekanismo baten bitartez. Ume osasuntsuetan, makrofagoek plaketa disfuntzionalak eliminatzen dituzte banean, baina Tronbozitopenia Immune Primarioa daukaten umeetan, funtzionalak direnak ere suntsitzen dira. Izan ere, PTI duten pazienteek plaketen aurkako IgG antigorputzak sortzen dituzte, plaketen kanpo mintzeko glikoproteinetara (GPIIb/IIIa eta GPIb-IX-V) elkartu eta ondorioz makrofagoen Fc hartzailak (FcR) hauek ezagutu eta fagozitatzen dituztelarik<sup>(6)</sup>. Autoantigorputz horien jariatzeak zelula plasmatikoak arduratzen dira, PTIan kopuru handiagoan agertzen direnak, bareko B linfozitoekin batera (prozesu honen guztiaren laburpena “Irudia 2”-en agertzen da). Hala ere, ikusi da beti ez direla autoantigorputz horiek aurkitzen PTI-a daukaten pazienteetan<sup>(7)</sup>.

Izan ere, T linfzitoen aktibitatean ere alterazioak ikusi dira, hauen erregulazioan parte hartzen duten zitokinen proportzioan asaldurak direla eta; hauen ondorioz, plaketen aurka egiten duten T linfzitoen proliferazio klonala mantendu eta apoptosiaren inhibizioa gertatzen dela aztertu da.



**Irudia 1. Tronbozitemia Immune Primarioaren patogeniaren eskema laburtua.**

Plaketen suntsipen periferikoaz gain, zenbait kasutan ikusi da megakariopoiesiaren afektazio edo alterazio bat ere egon daitekeela PTI-aren patogeniarekin erlazionatuta. Plaketak hezur muinean banatzen diren megakariozitoetatik eratortzen dira; beraz, banatze prozesuan alterazioak ematen badira, edo beste era batera esanda, eliminazio periferikoari aurre egiteko hiperplasia megakariozitikorik ez bada ematen, gaixotasunaren eboluzio eta agerpenean eragina izango du<sup>(4)</sup>.

Hala ere, oraindik ez dago argi alterazio horien guztien etiologia zein izan daitekeen. 2015.urtean egindako kasu-kontrol ikerketa batean<sup>(8)</sup> ikusi zen ezaugarri atopikoak dituzten umeek PTI garatzeko arrisku handiagoa zutela; izan ere, asma izan ezik, bestelako alergia mota ezberdinak zituzten umeen artean PTI kasu gehiago garatu zirela ikusi zen. Horrez gain, PTI ere erlazionatua izan da aurreko 1-3 asteetan infekzio biriko bat izatearekin<sup>(2,4)</sup> edota txertatu berria izatearekin, azken hau ere epe berdinean eta batez ere txerto bizi motelduak direnekin, hala nola, txerto hirukoitz birikoarekin edota barizelaren txertoarekin<sup>(9)</sup>.

Epidemiologikoki, gaixotasunaren intzidentzia 1:10.000 ingurukoa da eta agerpen adina, gehienetan, 1 eta 4 urte bitartean kokatzen da<sup>(10)</sup>. Hala ere, adin agerpena oso aldagarria izan daiteke eta sexuaren arabera ezberdintasunak ikusi dira: urte batetik beherako kasuak badirudi gehiago ematen direla mutiletan eta 10 urtetik gorako kasuak, aldiz, gehiago ematen direla nesketan. 1 eta 10 urte bitarteko umeetan ez da ikusi sexuaren araberako agerpen desberdintasunik.

## 1.2. KLINIKA

Klinikari dagokionez, pazienteak gehienetan asintomatiko egoten dira diagnostiko momentuan, edota tronbozitenaren ondoriozko klinika hemorragiko kutaneo edota kutaneo-mukosoa (aho edo bestelako mukosetako odoljarioak) aurkezten dituzte, hala nola, petekiak, hematoma edota ekimosiak<sup>(4,10)</sup>; petekiek, aldi berean, agerpen ezberdina izan dezakete: isolatuak, difusoak edota orokortuak. Hala ere, orokorrean bai petekiak, bai hematoma, baita ekimosiak, lesio isolatuak izaten dira, agerpen denbora laburrekoak (bat-bateko hasiera dutenak), eta aurretik esan bezala, infekzio biriko, txertaketa edota prozesu alergiko aurrekariak egoten direlarik. Batzutan klinika larriagoa aurkeztu dezakete, lesio isolatuz gain, odoljario aktiboak ere agertu daitezkeelarik. Konplikazio larrien artean burubarneko odoljarioa aurkitzen dugu, PTI duten pazienteen artean intzidentzia %0.1-0.5 bitartean kokatzen delarik<sup>(3)</sup>.

Hori guztia komunean jartzeko, PTI-2018 protokoloan<sup>(1,2,3)</sup> “*Criterios de evaluación clínica*” edo ebaluazio klinikorako kriterioak jasotzen dira. Hauen arabera, pazienteak hurrengoak kontuan hartuz ebaluatzea proposatzen da: 1. Klinika kutanea soilik adierazten duten pazienteak. 2. Klinika kutaneo-mukosoa adierazten dutenak. 3. Odoljario aktiboaren faktoreak adierazten dituztenak, horien artean taponatu beharreko epistasia, hematuria, menorragia, melenak edota gingiborragia nabaria agertzen direlarik. 4. Arrisku hemorragiko faktoreak adierazten dituztenak, hala nola, traumatismo kraneoentzefaliko edo politraumatismo aurrekariak, antiagregatzaileak aurreko 7-10 egunetan jaso izana edota diatesi hemorragiko asoziatua izatea (koagulopatiak, baskulitisa...). Kriterio hauek PTI-aren maneian eta tratamenduan garrantzitsuak izango dira, kasuaren larritasuna adierazi eta honen arabera tratamendu bat edo beste erabiliko baita.

### 1.3. DIAGNOSTIKOA ETA PROBA OSAGARRIAK

Tronbozitopenia Immune Primarioaren diagnostikora heltzeko, aurretik aztertutako klinika eman dezaketen gaixotasun hematologikoak baztertu behar dira, eskusiozko diagnostiko baten bitartez burutzen baita gaixotasun honen diagnostikoa. Hasiera batean historia klinikoak eta esplorazio fisikoak orientazio diagnostiko bat eman dezakete, baina proba osagarriak beharrezkoak dira. Gida ezberdinetan gomendatzen denaren arabera, hurrengoak lirateke egin beharreko probak:

#### 1. HEMOGRAMA:

Diagnostikoa plaketa kopurua neurtzea garrantzitsua izango da, definizioz PTI izateko plaketak  $<100.000$  izan behar direlako. Gainera, susmo diagnostikoa izatekotan, bi parametro neurtu daitezke: Plaketa heldugabeen frakzioa (IPF, *immature platelet fraction*) eta Plaketen bolumen batz-bestekoa (VPM, *volumen plaquetario medio*).

- IPF-ari dagokionez, Blood aldizkarian argitaratutako ikerketa batean<sup>(11)</sup> ikusi izan zen patologiarik ez zuten umeen artean IPF ehuneko maila altuena urte bat baino gutxiagoko umeek zutela,  $\%2,5 \pm \%1,5$  balioa zuelarik (1-4 urte bitartekoek  $\%1,6 \pm \%0,9$  eta 4-14 urte bitartekoek  $\%2,0 \pm \%1,2$ ); PTI zuten umeen artean, aldiz, IPF ehunekoak altuagoak izan ziren, mailak  $\%23,1 \pm \%9,5$  balioetara heltzen zirelarik.
- VPM-aren kasuan, balioak normalak edo handituak egon daitezke, hau da, 7-11 edo  $>11$ -ko balioak aurkitu ditzakegu. Izan ere, PTI-an plaketan kopurua murrizten da baina ez da hauen bolumenean alteraziorik ikusten, edota handituta egon daiteke, plaketa heldugabeek bolumen handiagoa adierazten baitute.

Hemograman aztertu daitezkeen beste datu analitikoak, hala nola, hemoglobina kontzentrazioa, globulu gorrien datuak eta globulu zurien kuantifikazio eta formula leukozitarioa normalak izan ohi dira PTI-an<sup>(2,3,4,10,12)</sup>. Izan ere, serie gorriaren edota serie zuriaren alterazioek PTI ez diren bestelako gaixotasunetan pentsatzea eragingo lukete, horien artean gaixotasun gaiztoak daudelarik. Hala ere, hemorragia nabariak

izatekotan baliteke anemia aurkeztea eta duela gutxiko infekzio aurrekaririk egonez gero, posible da formula leukozitarioan alterazioak agertzea.

## 2. ODOL PERIFERIKOKO FROTISA:

Lehen esan bezala, tronbozitopenia immune primario diagnostikora heltzeko, bestelako gaixotasunak baztertu behar dira lehenik. 2010ean egindako PTIaren inguruko kontsentsu internazionalan<sup>(13)</sup> ikusi izan zen horretarako proba garrantzitsua dela odol periferikoko frotisa, PTI-an normala edota tronbopenia agertuko baita eta beste gaixotasun batzuetan, aldiz, alterazioak emango dira, hala nola eskistozitoak purpura tronbotiko tronbozitopenikoan.

## 3. HEMOSTASIA (TP, TTPa, TT eta Fibrinogenoa):

PTI-an ez da alteraziorik agertzen, hau da, hemostasia balioak normalak dira. Izan ere, PTI-an ematen den alterazio hemostatikoa kuantitatiboa da, ez baita plaketen funtzionamendu alterazioa baizik eta kopuru falta bat.

## 4. Rh TALDEA:

2010ean egindako PTIaren inguruko kontsentsu internazionalan<sup>(13)</sup> eta PTI SEHOP 2018 gidan<sup>(2)</sup>, kasu batzuetan pazientearen Rh-a aztertzea eta ezagutzea gomendagarria izan daitekeela adierazi zen, adibidez anti-D gammaglobulinekin tratatzeko asmoa egotekotan baliagarria delarik.

## 5. SEROLOGIAK/IKERKETA MIKROBIOLOGIKOA:

Pazienteari ikerketa mikrobiologikoa egitea gomendatzen da, infekzio mikrobiologiko baten ondoriozko PTI sekundarioa den edo ez aztertzeko. Izan ere, PTI-aren atzean zenbait birusen inplikazioa egon daitekeela ikusi da<sup>(14)</sup> adin pediatrikoan Epstein-Barr Birus (EBV) infekzioak<sup>(15)</sup> eta Zitomegalobirus (CMV) infekzioak<sup>(16)</sup> erlazioa erakutsi dutelarik.

Gainera, literaturan hurrengoak aztertzea ere gomendatzen da: CMV, EBV, Parvobirus B19, herpes simple birusa, herpes 6 birusa, GIB (VIH), Hepatitis B eta Hepatitis C.

## 6. GERNU TIRA:

Gernuko gainerako balioak aztertzeaz gain, hematuria dagoen ala ez aztertu beharko da. Mikrohematuria eta makrohematuria, biak kontuan hartu beharreko datuak dira, baina makrohematuria, odoljario arrisku faktorea izanik, kontu handiz aztertu beharko litzateke.

#### 7. ZITOMETRIA:

Bai SEHOP PTI-2010 gidan zein Kotsentsu internazionalako gidan, zitometria ez da agertzen gomendaturiko proba diagnostiko bezala. Ikerketa batzuetan ikusi da fluxu zitometriak PTI kasu batzuen diagnostikoan erabilera izan dezakeela, B zein T linfozitoen proliferazioa aztertu daitekeelarik<sup>(17)</sup>, diagnostiko bereizlea egiterakoan lagungarria izan daitekena, batez ere urte bat baino gutxiagoko umeetan immunodefizientzien azterketa egiteko eta 12 urtetik gorakoetan prozesu autoimmune zein linfoproliferatiboak baloratzeko.

#### 8. HEZUR-MUIN AZTERKETA:

Xurgapen ziztada bidezko hezur muinaren azterketa morfologikoa egitea baloratu beharko da zenbait kasutan, batez ere klinika atipikoa duten umeetan, hemograman PTI-arekin erlazioa ez duten alterazioak dituztenetan edota odol periferikoko frotisaren ikusketa egokia egin ezin izan denean edo zelula gaiztoak (blastoak adibidez) ikusten direnean. Izan ere, tronbozitopenia baten atzetik gaixotasun gaiztoak ere egon daitezke, PTI-aren diagnostiko diferentzian baztertu beharrekoak. Hezur-muinaren ikerketa egitea erabakitzeotan, biopsia egitea eta immunofenotipoa eta zitogenetika aztertzea ere baloratu beharko lirateke, honako hau osatzeko asmoz.

#### 9. BESTE BATZUK:

PTI kronikoa duten pazienteetan, bestelako etiologiak baloratzea ere garrantzitsua izango da, eta horretarako zenbait azterketa egitea gomendatuta egon daiteke. Horien artean aurkitu ditzakegu aurretik azaldutako populazio linfoideen azterketa eta hezur-muin azterketa, baina beste proba batzuk ere egitea baloratu daiteke, hala nola, autoimmunitate azterketa (ANA antigorputzen titulazioa adibidez), *Helicobacter pylori* detekzioa edota antitransglutaminasa tisular antigorputzen (anti-tTG)



detekzioaren bidezko gaixotasun zeliakoaren azterketa. Gainera, nahiz eta proba hauek negatiboak izan, jarraipenean zehar behin eta berriro berrazterketa egitea oso garrantzitsua izango da, frogen errepikapena burutuz. Izan ere, hasiera batean emaitza negatiboa izan arren, gerora positibotzea eman daiteke<sup>(18)</sup>.

#### 1.4. SAILKAPENA

PTI-aren diagnostikoa dagoenean, sailkapen bat burutzen da<sup>(1,3)</sup> zeinetan pazienteak hiru taldetan banatzen diren:

- **PTI DIAGNOSTIKATU BERRIA:** diagnostiko momentutik eta 3 hilabetera.
- **PTI IRAUNKORRA:** diagnostikoa ezarri eta 3 hilabetetik 12 hilabetera, zeinetan erremisio espontaneoak izan ez duten pazienteak eta nahiz eta tratamendua ezarri erremisioa lortzen ez duten pazienteak barneratzen diren
- **PTI KRONIKOA:** diagnostikoa ezarri eta 12 hilabetera tronbozitolopeniarekin jarraitzen duten pazienteak.

#### 1.5. TRATAMENDUA ETA PRONOSTIKOA

Tronbopenia Immune Primarioaren tratamenduan denboran zehar bariazio handia egon izan da 2010-ean egindako kontsentsurarte<sup>(1)</sup>. Honetan, gainerako ataletan bezala, akordio batera heldu eta PTI-aren tratamendurako algoritmo terapeutikoak ezarri ziren, bai PTI diagnostikatu berrirako (**Eranskina 1**) baita PTI iraunkor edota kronikorako (**Eranskina 2**).

Orain dela gutxira arte, pazienteak tratatzeko erabiliko zen terapia erabakitzeke hiru faktore kontuan hartzen ziren: A) **KLINIKA:** odoljario aktiboa, odoljario kutaneo-mukosoa edota odoljario kutaneo soilik dagoen ala ez; B) **PLAKETEN ZIFRA:** algoritmoaren arabera kopurua aldatuz; C) **ARRISKU FAKTOREAK:** bai edo ez. Horiek guztiak kontuan hartuta, hurrengo terapiak erabiltzea gomendatzen zen:

##### A. LEHEN LERROKO TERAPIAK

- **Kortikoterapia:** Aho-bidezko (A.B.) prednisona edo zain barnetiko (I.V.) metilprednisolona, 4 mg/kg/egun-eko dosian, PTI diagnostikatu berrian indikatuta daude, baldin eta pazienteak odoljario kutaneo-mukosoa badu edo

10.000 plaketa baino gutxiago baditu edota arrisku faktoreak baditu. 7 egunetan zehar mantentzea gomendatzen da, azken 3 egunetan dosia erdira murriztuz.

- **Immunoglobulina I.V.:** Makrofagoen Fc hartzailerak blokeatzen dituen molekula da, ITP-an ematen den erantzun immunea blokeatzen duena. 0,8-1g/kg-ko dosi bakarria ematen da baldin eta PTI diagnostikatu berrian odoljario aktiboa eta 30.000 plaketa baino gutxiago badaude. Horrez gain, aurreko terapiarekin zein immunoglobulina dosi batekin ez bada hobekuntzarik ematen, 72 orduetara beste dosi bat ematea baloratu daiteke.

#### B. BIGARREN LERROKO TERAPIAK

- **Kortikoide “boloak”:** Metilprednisolona 30mg/kg/egun-eko dosian.
- **Anti-D immunoglobulina:** Gaur egun oso gutxitan erabiltzen dira, beraz, kasu batzutan erabiltzea baloratu daiteke. 50-75mikrogramo/kg/egun-eko dosi bakarria ematen da eta hauen administraziorako Rh-a kontuan hartu beharko da.

#### C. HIRUGARREN LERROKO TERAPIAK

- **Esplenektomia:** bi indikazio nagusi izango lituzke teknika honek; alde batetik, heriotza arriskua duen larrialdiko odoljarioan, eboluzioan zehar beharrezkoa den edozein momentutan; bestetik, bi urte baino gehiagotan tratatua izan arren hobekuntzarik adierazten ez duten 5 urtetik goragoko paziente sintomatikoetan.
- **Tronbopoiatina hartzaileraren agonistak (ar-TPO):** Honen adibidea lirateke Eltrombopag eta Romiplostim. Biek megakariozitoen proliferazio eta diferentziazioa eragiten dute, plaketa kopurua igoaraz, baina ekintza-mekanismo ezberdina dute: Eltrombopag tronbopoiatina hartzaileraren agonista da, honen aktibazioa burutzen duena; Romiplostim, aldiz, tronbopoiatina molekula errekonbinantea da.
- **Anti-CD20 antigorputz monoklonala (Rituximab)**

Hala ere, hirugarren lerroko terapien inguruan (aipatutako azken bietan batez ere), umeetan esperientzia gutxi dago, nahiz eta esplenektomiaren duela urte batzuetako erabilera gaur egungoa baino ohikoagoa izan. Kooperazio interkontinentaleko ikerketa taldeak (*Intercontinental Cooperative ITP Study Group, ICIS*) argitaratutako

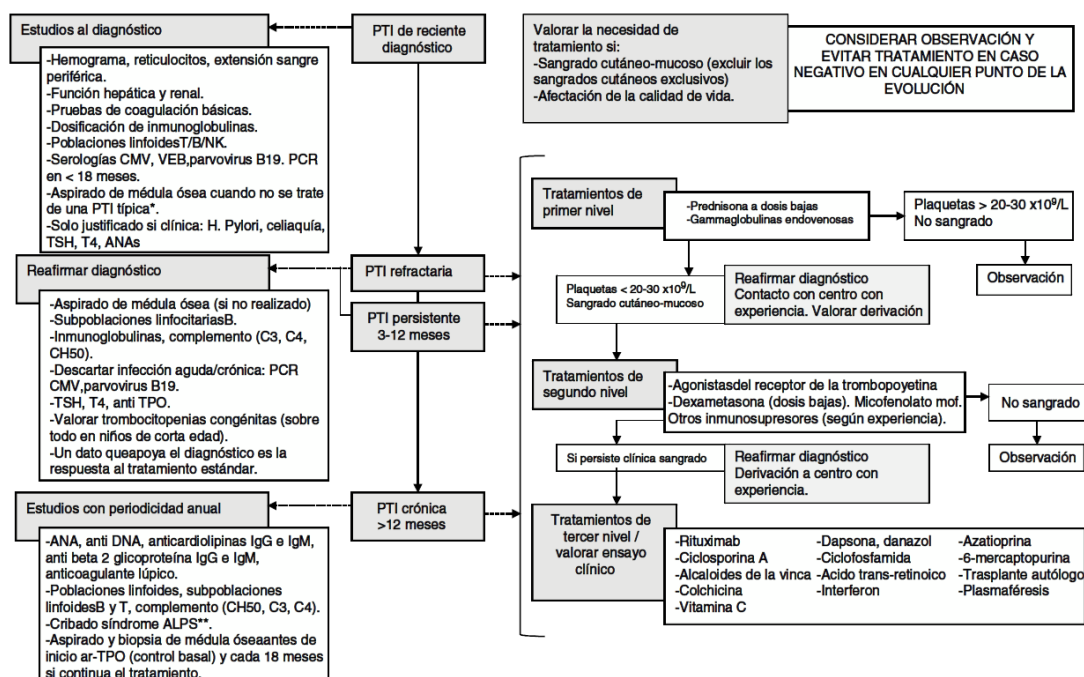
behaketazko ikerketa prospektibo berrian<sup>(19)</sup>, ikusi daiteke hirugarren lerroan erabiltzen den tratamendua esplenektomia dela, 2004 eta 2015 bitartean 30 esplenektomia egin baitziren umeetan, honen ondorengoko erremisio proportzioa %54-koa izan zelarik.

Azken urteotan, PTI-aren tratamenduaren inguruan iritzi ezberdinak agertu dira, batez ere PTI iraunkorra eta kronikoaren tratamenduan. Kontrobertsia handia dela eta, Berrueco et al<sup>(18)</sup> errebisio bibliografiko bat argitaratu dute honen inguruan, algoritmo diagnostiko eta terapeutiko berri bat proposatu dutelarik (**Irudia 2**, hobeto ikusteko **Eranskina 3** ere dagoelarik). Lehenik, PTI-a gaixotasun onbera izanik eta aurkeztu ohi duen eboluzio ona dela eta, tratamendua jartzea edo ez baloratu behar dela adierazten dute. Izan ere, tratamenduek dituzten eragin desiragaitzak beti euki behar dira kontuan, askotan tratamendua jartzea beharrezkoa ez delarik. Hori dela eta, 2010-eko gidarekiko ezberdinak diren tratatzeko kriterioak proposatzen dituzte, hala nola, odoljariora kutaneo-mukosoa izatea edota bizi kalitatean eragina izatea. Eboluzioaren edozein momentutan horiek betetzen ez badira, pazientearen behaketa eta jarraipena burutzea nahikoa litzateke, tratamendu farmakologikoa ekidinez.

Tratamendua behar izatekotan, lehen lerroko tratamendua berdin mantentzea proposatzen dute, kortikoideak edo gammaglobulina erabiliz, betiere kortikoideak pauta ahalik eta laburrenetan emanaz (7-10 eguneko pautak). Hala ere, arrisku faktoreak egotekotan, modu indibidualean baloratu beharko da kasu bakoitza, terapia ezberdinak erabili daitezkeelarik.

Bigarren/hirugarren lerroko farmakoei dagokienez, soilik errefraktarioak diren kasuetan erabiltzea gomendatzen dute, eta hauen artean bai immunokentzaileak baita Rituximab, oraindik ere ez dituzte terapia egokitzat hartzen, umeetan ikerketa gutxi eginda baitaude eta segurtasun tarte estua baitute; ar-TPO terapiaren inguruan, aldiz, PTI kronikoa duten pazienteetan eraginkortasuna erakutsi duela adierazten dute, baita tolerantzia ona eta bigarren mailako efektu gutxi agertzea. Honek beste bigarren/hirugarren mailako terapia batzuekin konparatuta, aukera terapeutiko hobegotzat hartzea adieraziko luke, baina oraindik ere, kostu ekonomiko altua dela eta, zailtasunak egon daitezkeela ikusten dute.

Bukatze, esplenektomiaren inguruan ere proposamenak egin dituzte, batez ere ar-TPO farmakoen agerpenarekin erlazionatuta; izan ere, nahiz eta oraindik bi terapia hauen arteko ikerketa konparatiborik ez egon, esplenektomia soilik kasu gutxi batzuetarako erabiltzea gomendatzen dute (intolerantzia edota tratamendu medikoaren eraginkortasun eza, arrisku bitala duen odoljariora, bizi kalitate txarra edo familiaren eskaeretan), lehenik gainerako terapiak (ar-TPO batez ere) erabili beharko liratekeelarik.



**Irudia 2. PTI diagnostikatu berriaren aurreko jarrera diagnostiko eta terapeutikoa.** Iturria: Berrueco R, Dapena JL, Sebastián E, Sastre A. Controversias en el tratamiento de la trombocitopenia inmune pediátrica. *Anales de Pediatría*. 2018; 89(3): 189.e1-189.e8

PTI-aren pronostikoaren inguruan, esan bezala, orokorrean pronostiko ona izaten duen gaixotasuna da, ICIS argitaratutako ikerketan ikus daitekeen moduan<sup>(19)</sup>, 2004 eta 2015 bitartean diagnostikatutako umeetatik %71-ak erremisio osoa izan zuten eta %29-ak baino ez zuten PTI kronikoa izan. Gainera, zenbat eta umeak gazteagoak izan, erremisioa orduan eta lehenago izan zuten, lehen 6 hilbatetetan erremisio adina (4.8±4 urte) 12 eta 24 hilabeteetan agertutako erremisio adinaren (6.9±4.7 urte) arteko ezberdintasun nabaria ikusi zelarik.

Hala ere, PTI-aren kronikotasuna ez dago batere argi. Baliteke PTI-aren eboluzio naturalean paziente batzuetan gehiegizko erantzun immunea ematea eta horregatik kronifikazioa gertatzea; baina, zenbait ikerketetan ikusi da denbora pasatu ahala hasiera batean PTI bezala diagnostikatutako pazienteen ehuneko batek azkenean beste diagnostiko bat zuela, tronbozopeniaren eragilea zelarik. Aipatzekoa da Bryant N eta Watts R 2011.urtean argitaratutako ikerketa<sup>(20)</sup>, zeinetan hasiera batean PTI bezala diagnostikatutako 492 pazienteetatik 70-ek (%14a) bukaerako diagnostiko ezberdina izan zuten, guztira 31 diagnostiko ezberdin ikusi zirelarik. Hauen artean talderik handiena jaiotzetiko sindromeena (%36) izan zen, etiologia autoimmunea (%13) bigarren kausa garrantzitsuena izan zelarik, tronbozopenia neonatalarekin batera (%13). Gainera, etiologia autoimmunearen barnean gehienetan agertu zena Lupus Eritematoso Sistemikoa izan zen.

Bibliografian agertzen diren datu eta informazio horiek ikusita, gure inguruan Tronbopenia Immune Primarioak dituen ezaugarri patogeniko, kliniko, diagnostiko eta terapeutikoak nolakoak izan diren ikertzea erabaki da, ondoren literaturako informazioarekin konparatuak eta eztabatuak izan daitezten.

## **2. HELBURUAK**

Lan honen helburu nagusia Basurtuko Unibertsitate Ospitalean azken 8 urtetan izandako Tronbopenia Immune Primario kasuen ezaugarriak ezagutzea eta aztertzea izango da, epidemiologia, klinika eta diagnostikorako erabilitako proba osagarrietan lortutako emaitzak kontuan hartuz, eta literaturan agertzen denarekin konparatuz.

Horrez gain, bigarren mailako helburu bezala, erabilitako tratamenduak eta kasuen eboluzioaren analisia burutuko da, sailkapen diagnostikoa eta egindako bestelako proba osagarriak aztertuz.

## **3. MATERIAL ETA METODOAK**

### **3.1. BILAKETA BIBLIOGRAFIKOA**

Lehenik eta behin, bilaketa bibliografiko bat burutu da. Horretarako, Pubmed, Science Direct eta EHU Liburutegiko datu baseak erabili dira, baita liburu fisikoak ere, hala

nola, “*Cruz, tratado de pediatría*” eta “*Nelson, tratado de pediatría*”. Horrez gain, UpToDate datu basea ere erabili da.

Hitz gakoak definitzerako orduan, MeSH terminoak erabili dira ahalik eta kasu guztienetan: purpura, thrombocytopenic, idiopathic; pediatric; epidemiology; diagnosis; therapeutics. Eta MeSH terminoak erabiltzea ezinezkoa izatekotan (adibidez honako hauek existitzen ez zirelako), erabilitako hitz gakoak hurrengoak izan dira: Trombocitopenia immune, pediatría, autoimmunity, immature platelet fraction (IPF), volumen plaquetario medio (VPM) eta esplenectomia.

Azken 10 urteetako artikuluak erabili dira, betiere ahalik eta eguneratuenak aukeratzen saiatu delarik. Orokorrean, inpaktu handiko aldizkarietan argitaratutakoak aukeratu dira, horretarako “*Journal Citation Reports*” inpaktu indizea kontuan hartu delarik. Ondorioz, aukeratutako artikulu gehienak 1.kuartileko (Q1) aldizkarietatik lortu dira (hala nola “*Blood*” edo “*Pediatrics*” aldizkariak), edota gure inguruan inpaktua izan dutenak ere (adibidez, “*Anales de Pediatría*” aldizkaria, internazionalki 3.kuartilean (Q3) dagoena).

### **3.2. KASU BILKETA**

Bestetik, Basurtu Unibertsitate Ospitalean emandako PTI kasuak biltzeko eta aztertzeko pausu ezberdinak eman dira. Ezer baino lehen, ospitaleko etika batzordeari pazienteen historia klinikoan sartzeko eta honen azterketa egiteko baimena eskatu zaio, behin onartuta, kasuen bilaketa egin ahal izateko.

Bilaketarako, ospitaleko “Dokumentazio Kliniko” atalera joan eta bertan “Bilaketarako kodifikazio datuak” dokumentua bete da; behin beteta, bilaketa egiteko, azken urteetako CIE (*Clasificación Internacional de Enfermedades*, Gaixotasunen Sailkapen Internazionala) aldaketak kontuan hartu izan dira; izan ere, 2015eko abendurarte CIE9 kodifikazioa erabiltzen zen, baina 2016ko urtariletik aurrera CIE10 kodifikazio berria erabiltzen hasi zen. Beraz, barneratze irizpideak hurrengoak izan dira: alde batetik, bai CIE9 bai CIE10 kodifikazioetan “Tronbozitopenia” (CIE9 287.5), “Purpura tronbozitopeniko” (CIE9 287.3), “Tronbozitopenia primarioa” (CIE10 D69.49) eta “Tronbozitopenia esentziala” (CIE 10 D69.3) diagnostikoei

dagokien kodifikazioak izatea, besteak beste, eta, bestetik, adin pediatrikoko pazienteak izatea, 0 eta 15 urte bitartekoak, muturreko adinak (0 eta 15 zehazki) kontuan hartuko ez direlarik.

Behin barneratze irizpideak betetzen duten paziente guztiak izanda, datuen azterketa burutzeko baztertze irizpiderren bat duten pazienteak deuseztatuak izango dira, baztertze irizpide bezala honako hauek hartuko direlarik:

- Tronbozitopenia neonatala izatea. Kasu hauetan tronbozitopenia jaioberri heldugabe baten testuinguruan sartuko litzateke eta beraz ez litzateke tronbozitopenia immune primario bezala sailkatuko.
- Etiologia ezaguna izan duten tronbozitopeniak. Baztertuak izango dira hasiera batetik tronbozitopenia bat eragin dezaketen patologiak zeuzkaten pazienteak. Izan ere, beste gaixotasun baten testuinguruan tronbozitopenia bat ematea ez da PTI kontsideratzen eta ez da ikerketan barneratuko.
- Tronbozitopeniarik ez izatea; izan ere, gerta daiteke tronbozitopeniaren kodifikazioa modu ezegokian esleitua egotea eta pazienteak inoiz ez garatu izana tronbozitopeniarik. Hauek ere baztertuta geratuko dira.

Azkenik, kasuak noiz gertatu diren kontuan hartuko da, izan ere, azken 8 urteetan emandako kasuak baino ez dira kontuan hartuko. Beraz, 2010 baino lehenagoko kasuak baztertuta geratuko dira. Hori horrela, 2010eko urtarrilaren 1etik 2018ko abenduaren 31-rarte PTI izan duten pazienteak baino ez dira aztertuko. Hala ere, kasua denbora tarte horretan gertatu arren, pazienteek jarraipen eza badute eta euren kontrolak jarraitzea ezinezkoa bada, hauek ere baztertuak izango dira.

Paziente guztiak Excel taula batean bilduko dira hasiera batean, datuen hasierako maneia (pazienteen ordenatzea, baztertzea, sailkatzea, etab.) software horretan egingo delarik. Behin datuen analisirako aukeratutako pazienteen datuak definitiboak direnean, honako hauek IBM SPSS 25 softwarera pasatuko dira, bertan datu basearen analisi estatistikoak burutu ahal izateko. Honetan aldagai ezberdinak diseinatuko dira eta hauen araberrako azterketa burutuko da, hurrengo azpiatalean azalduko den moduan.

### 3.3. DATUEN ANALISIA

Esan bezala, behin aztertuko diren pazienteak erabakita eta SPSS taula zehaztuta, aldagai ezberdinen analisia burutuko da. Horretarako, zenbait datu kontuan hartuko dira eta hauen emaitzak bilduko dira:

- **PTI-AREN DEBUT DATA:** PTI-aren debut urtea eta hilabetea kontuan hartuko dira urtez urteko kasu kopurua definitzeko. Urte guztietan izandako kasuen batz bestekoa aterako da eta urte guztiak batera aztertuko dira gertatutako kasuak definitzeko.
- **ADINA eta SEXUA:** bai adina eta baita sexua, bi aldagaien azterketa bat burutuko da, datu epidemiologikoak lortzeko. Emakume eta gizonezko kopurua aterako dira eta hauetan pazienteen batz besteko adinak kalkulatu dira, egon daitekeen desbiderapena kontuan hartuta. Ondorengoko analisiak burutzeko, pazienteak adinaren arabera talde ezberdinetan sailkatuko dira: A) urte bat baino gutxiagoko pazienteak; B) 1-10 urte bitarteko pazienteak; C) 10 urtetik gorako pazienteak. Hauetaz aparte, beste azpitalde bat aztertuko da, 12 urtetik gorako umeena, talde honetan egon daitekeen sexuen arteko ezberdintasuna aztertuz.
- **AURREKARI PERTSONALAK** definituko dira, betiere PTI gaixotasunarekin lotuta garrantzizkoak badira. Hiru talde ezberdinetako aurrekariak kontuan hartuko dira: A) **TXERTAKETA** azken 3 hilabeteetan izan duen ala ez; B) **INFEKZIO** aurrekaririk duen ala ez, eta izatekotan, etiologia, diagnostikoa eta detekzio teknika zeintzuk izan diren eta C) **BESTELAKO** aurrekari garrantzitsurik izan duen ala ez, hala nola, ezaugarri atopikoak edo patologia autoimmuneak.
- **AURREKARI FAMILIAR** hematologiko eta immunologikoak aztertuko dira batez ere. Ama, Aita eta bestelako familiar zuzenak aztertuko dira.
- PTI-aren debutean izandako **KLINIKA** aztertuko da. Honetan, alde batetik, egoera orokorra eta konstanteak baloratuko dira (hauek ere egoera orokorrean eragina



izango dutelarik). PTI-aren debutaren aurreko klinikaren eboluzio denbora aztertuko da, emaitzak bi talde ezberdinetan sailkatuz: A) eboluzio denbora laburra (7 egun edo gutxiago) eta B) eboluzio denbora luzea (7 egun edo gehiago). Gainera, eboluzio denborak PTI-ak denboran zehar izango duen iraupenean eragina duen ala ez aztertuko da, agerpen denbora luzeak kronikotasunerako joera markatzen duen ala ez aztertzeke asmoz.

Bestetik, pazienteek azaltzen dituzten klinika eredu ezberdinak aztertuko dira, bost taldetan sailkatuko direlarik: 1. Asintomatikoak 2. Klinika kutanea soilik. 3. Klinika kutaneo-mukosoa. 4. Odoljario aktiboaren faktoreak. 5. Arrisku hemorragiko faktoreak dituztenak. Bost talde hauen araberrako sailkapena eginda, analisi estatistikoak egiteko klinika eredu horiek erabiliko dira, emaitzen interpretazioa errazteke asmoz. Horrekin batera, klinika adierazpen ezberdina eta bukaerako diagnostikoaren arteko erlazioa ikusiko da, baita bi hauek adintaldearekin eta diagnostikoan izandako plaketa kopuruarekin duten erlazioa ere.

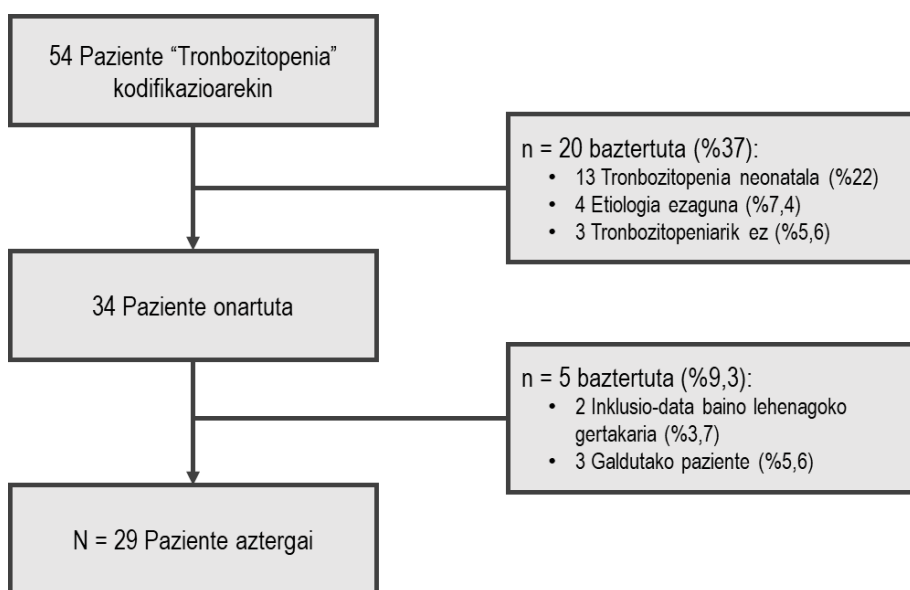
- **PLAKETA KOPURUA DEBUTEAN** aztertuko da, honen datu estatistiko deskriptiboak ateraz. Plaketa kopuruak klinika eredu ezberdinen agerpenean izan dezakeen erlazioa aztertuko da. Horrez gain, VPM eta IPF balioekin batera azterketa bat burutuko da, zeinetan plaketen kopuru ezberdinak VPM eta IPF kopuru ezberdinekin korrelazionatuko dira, hauen arteko erlazioa ikusteko.
- **DIAGNOSTIKORAKO** bestelako proba osagarrien analisi deskriptiboa burutuko da hemoglobina kontzentrazioa, formula leukozitarioa, odol frotisa eta hemostasiaren inguruan. Alteraziorik egotekotan, honako hauen azterketa eta analisi burutuko da.
- **SEROLOGIETAN** lortutako emaitzak aztertuko dira, PTI-aren eta infekzioen arteko erlazioa aztertzeke. Infekziorik egotekotan, PTI-aren eboluzioarekin (kronikotasunerako edo erresoluzio osorako joera) izan dezaketan erlazioa aztertuko da.

- **AUTOIMMUNITATE AZTERKETAREN** analisia burutuko da, PTI eta gaixotasun autoimmuneen arteko erlazioa ikertzeko asmoz. Gaixotasun zeliakoak eta gaixotasun erreumatikoek PTI-arekin izan dezaketen erlazioa aztertuko da, antitransglutaminasa antigorputzen eta antigorputz antinukleareen titulazioak aztertuz. Gainera, hauen agerpenak PTI-sekundarioekin izan dezaketen lotura aztertuko da.
- **ZITOMETRIA** burutu den ala ez aztertuko da, eta burututakoaren artean, hauen emaitza batuko da.
- **HEZUR-MUIN AZTERKETEN** inguruko analisi deskriptiboa burutuko da, zenbat burutu diren, hauen data zein izan den (PTI-aren debutetik hezur-muin azterketara zenbat denbora pasatu den baloratzeko), zergatiak zeintzuk izan diren eta emaitzak zeintzuk izan diren aztertzeko. Horrekin batera, adin taldearen arabeko sailkapen bat egingo da, adin-taldearen arabera gehiago edo gutxiago egin diren ala ez baloratzeko.
- **TRATAMENDUA** talde bakar bezala eta klinikarekin erlazionatuta aztertuko da. Lehen, bigarren eta hirugarren lerroko terapien erabilera analizatuko da.
- **KONPLIKAZIO AKUTUAK** eta **BERRERORTZEAK** ere aztertuko dira, pronostikoaren inguruko datu estatistikoak lortu ahal izateko.

Behin datu guzti hauek lortuta, argitaratutako datuen eta lortutako Basurtuko Unibertsitate Ospitaleko datuen arteko eztabaida bat burutuko da.

## 4. EMAITZAK

CIE9 eta CIE10 kodifikazioaren bitarteko bilaketa erabilita, guztira 54 paziente biltzea lortu da. Horietatik, 20 paziente (%37) baztertuak izan dira baztertze kriterioak betetzen zituztelako (**Irudia 3**): 13 (%22) tronbozitemia neonatal diagnostikoa izan zutelako, 4 (%7,4) etiologia ezaguna edo beste gaixotasun baten testuinguruan emandako tronbozitemiak izan zituztelako (hepatoblastoma, paludismoa, Fanconi anemia eta drepanozitosis) eta 3 (%5,6) tronbozitemiarik izan ez zutelako. Gainerako 5 paziente baztertuak izan dira, horietako 2 inklusio data (2010) baino lehenagoko kasuak izan direlako eta beste 3 ez direlako jarraipen kontrolatara joan eta beraz galdu egin direlako. Azkenean 29 paziente geratu dira aztergai.



**Irudia 3. Barneratutako eta baztertutako pazienteen fluxu-diagrama.** Behin pazienteak jasota, hasiera batean 20 paziente baztertu ziren, baztertze kriterioen bat betetzen baitzuten. Ondoren, beste 5 paziente baztertu ziren, horietako 2 inklusio data (2010) baino lehenagoko kasuak izan zirelako eta 3 galdutako pazienteak izan zirelako. Azkenik, 29 paziente geratu ziren aztergai.

### 4.1. EPIDEMIOLOGIA

Tronbozitemia immune primarioa izan zuten 35 pazienteetatik, **sexuaren** araberako banaketa hurrengoa izan zen: 14 neska (%48,3) eta 15 mutil (%51,7). Guztira, pazienteen agerpeneko **batezbesteko adina** 5,9 urtekoa izan zen, 4,3 urteetako

desbiderapenarekin ( $5,9 \pm 4,3$  urte). Mediana 5 urtekoa izan zen, umerik gazteena 8 hilabeterekin diagnostikatu zelarik eta nagusiena 14 urte eta hilabete batekin.

**Umeak adin taldeen arabera** sailkatuz gero, urte batetik beherako 2 umek izan zuten PTI (%5,7), 1-10 urte bitarteko 23 umek (%65,7) eta 10 urtetik gorako 10-ek (%28,6). Aipatzekoa da PTI-a izan zuten urte batetik beherako bi umeen artean, biek infekzio aktibo bat zutela aldi berean (batek erdiko otitis akutua eta besteak gastroenteritis akutu birikoa) eta kasu bietan PTI-ak erresoluzio osoa aurkeztu zutela, berrerortzerik izan gabe. Gainera, bi ume hauetan tronbozopenia eragin dezaketen sortzetiko sindromeak baztertuak izan ziren diagnostiko prozesuan eta eboluzioan zehar. **Adin taldeak sexuaren arabera** banatzen baditugu, **Taula 1** taulan agertzen diren emaitzak lortzen ditugu. Neska eta mutilen ehunekoa urte batetik beherako taldean %50-ekoa da, 1-10 urte bitartekoen taldean %47,8 neskak eta %52,2 mutilak eta 10 urtetik gorakoen taldean, %40 mutilak eta %60 neskak.

Behin hiru talde nagusien datuak analizatuta, laugarren azpitaldea aztertu da: **12 urtetik gorako umeak** (hauek ere **Taula 1** taulan errepresentatuta daudelarik). Talde honetan 3 ume sartzen ziren (ume kopuru totalaren %10,3-a) eta hauetatik, bi neskak izan ziren eta beste bat mutila; beraz, neskak eta mutilak 2:1 ratioan agertu ziren adin talde honetan.

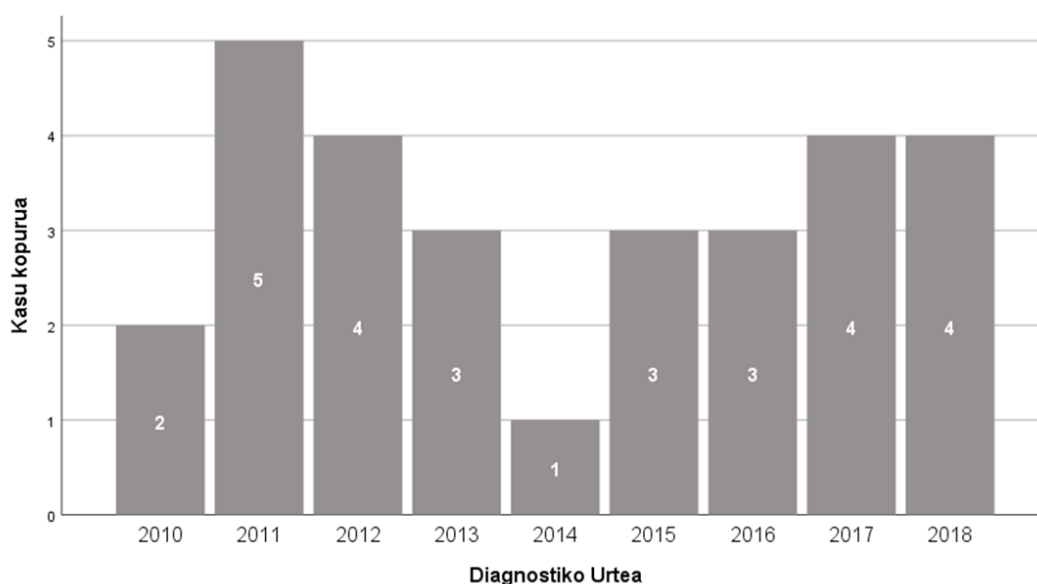
**Taula 1. Sexua eta adin taldearen araberako banaketa, paziente kopurua kontuan hartuta.**

		SEXUA		GUZTIRA
		MUTILA	NESKA	
ADIN TALDEA	< 1 urte	1	1	2
	1 - 10 urte	11	8	19
	> 10 urte	3	5	8
GUZTIRA		15	14	29
	> 12 urte	1	2	3

Hiru adin talde ezberdinetan mutil eta nesken kopurua errepresentatuta agertzen da, guztira adin talde bakoitzean eta sexu bakoitzetik izan diren pazienteak batzen direlarik. Honekin batera, 12 urtetik gorako umeen taldea ere errepresentatzen da, sexuaren araberako banaketa barne.

**Diagnostiko urteak** aztertzerako orduan, aztertutako 8 urteetan, guztietan, PTI kasuak egon dira, baina urteen arteko aldakortasuna ikusi da (**Irudia 4**). Urtero batez beste 4 kasu diagnostikatu ziren, kasu gehien diagnostikatu ziren urtea 2011-a izanik (5 kasu) eta kasu gutxienekoa, aldiz, 2014-a, kasu bakarria diagnostikatu zelarik.

**Irudia 4.** Diagnostiko urtearen arabera kasu kopuruen zutabe motako diagrama.



Zutabe motako diagrama honetan errepresentatuta agertzen dira aztertutako urte bakoitzean diagnostikatutako PTI kasu kopurua.

#### **4.2. AURREKARI PERTSONALAK ETA FAMILIARRAK**

Aurrekari pertsonalen artean aztertua izan den lehena **txertaketa** izan da, PTI agertu aurreko 2-3 hilabeteetan umeak txertatuak izan diren ala ez kontuan hartu delarik. Behin datuak bilduta, ikusi da pazienteen %100-ak ez zuela inolako txertatzerik izan PTI agerpenaren aurreko epe horretan.

**Infekzio aurrekari** inguruan, PTI izan zuten umeen artean 13-k (%44,8) infekzioen bat izan zuen agerpen aurreko 2-3 hilabeteetan. Horietatik, 6 pazienteek infekzio aktiboa aurkeztu zuten tronbopenia ikusi zen momentuan (%46,2) eta beste 7 pazienteek, aldiz, ez zuten infekzio aktiborik, infekzio guztien datuak **Taula 2** taulan errepresentatuta agertzen direlarik.

- **Infekzio aktiboa** aurkeztu zuten pazienteen artean, hurrengoak izan ziren infekzio horien diagnostikoak: katarroa (ez zen mikroorganismorik isolatu

egindako azterketetan), gastroenteritis akutua (Errotabirusa, koprokultibo bidez detektatua), mononukleosia (Epstein-Barr birusa, serologia bidez detektatua), barizela (Parainfluenza 3 birusa, nasofaringeko PCR bidez detektatua), erdiko otitis akutua (ez zen mikroorganismorik isolatu egindako azterketetan) eta, azkenik, gastroenteritis akutua (*Campylobacter jejuni*, koprokultibo bidez detektatua) eta honen jarraian eritema infekziosoa (Parbobirus B19, serologia bidez detektatua) izan zituen umea.

- **Infekzio aktiborik aurkeztu ez** zuten pazienteen artean, aldiz, 3 pazientek katarroa izan zuten (ez zen mikroorganismorik isolatu hiru pazienteei egindako azterketetan) eta gainerako 4 pazienteen diagnostikoak hurrengoak izan ziren: gastroenteritis akutua (*Salmonella typhimurium*, koprokultibo bidez detektatua), gastroenteritis akutua (ez zen mikroorganismorik isolatu egindako azterketetan), eritema infekziosoa (Parbobirus B19, serologia bidez detektatua) eta aldi berean konjuntibitisa eta katarroa (Adenobirusa, nasofaringeko PCR bidez detektatua) izan zituen pazienteak.

**Taula 2. Infekzio aurrekariak.** Diagnostikoa, mikroorganismo eragilea eta detekzio teknika.

	DIAGNOSTIKOA	MIKROORGANISMOA	DETEKZIO TEKNIKA
<b>INFEKZIO AKTIBOAK</b>	Katarroa	Birikoa	<i>Ez zen MO detektatu</i>
	Gastroenteritis akutua	Rotabirusa	Koprokultiboa
	Mononukleosia	Epstein-Barr birusa	Serologia
	Barizela	Parainfluenza 3 birusa <sup>2</sup>	Nasofaringeko PCR-a <sup>2</sup>
	Erdiko otitis akutua	<i>Ez zen MO detektatu</i>	-
	Gastroenteritis akutua / Eritema infekziosoa	<i>Campylobacter jejuni</i> / <i>Parbobirus B19</i>	Koprokultiboa / Serologia
<b>INFEKZIO AKTIBORIK EZ</b>	Katarroa (x3) <sup>1</sup>	Birikoa	<i>Ez zen MO detektatu</i>
	Gastroenteritis akutua	Birikoa	<i>Ez zen MO detektatu</i>
	Gastroenteritis akutua	<i>Salmonella typhimurium</i>	Koprokultiboa
	Eritema infekziosoa	Parbobirus B19	Serologia
	Konjuntibitis + katarroa	Adenobirusa	Nasofaringeko PCR-a

Infekzioak izan zituzten pazienteak deskribatzen dituen taula da, aktiboak eta aktibo izan ez direnak banatuta. Infekzio bakoitzaren diagnostikoa, mikroorganismo (MO) eragilea eta detekzio teknika biltzen dira.

<sup>1</sup> Hiru pazienteek katarroa izan zuten (mikroorganismoa isolatu gabe), laburbiltzeko, ilara bakarra erabili delarik.

<sup>2</sup> Barizela klinika zuen eta, aldi berean, Parainfluenza 3 birusa detektatu zitzaion PCR nasofaringeoan.

Infekzio aurrekariak **mikroorganismo eragilearen** arabera aztertuta, pazienteen %84,6-ak infekzio birikoen aurrekariak zituela ikus daiteke; aldiz, infekzio bakterianoa izan zuten pazienteek %15,4-a osatzen zuten. Gastroenteritis akutua eta eritema infekziosoa jarraian izan zituen pazienteak bi taldeetan baneratu izan da proportzioen kalkulua burutzeko, infekzioak jarraian izanda, bien aurrekariak aurkezten baitira; gainera, ez da baneratu erdiko otitis akutu tipifikatu gabea izan zuen pazienteak, ezin baita ziurtatu mikroorganismo eragilea zein taldekoa den.

Bestelako aurrekari pertsonalen inguruan, aztertuta izan da **ezaugarri atopikoek** PTI-aren agerpenarekin izan dezaketen erlazioa. Horretarako, ezaugarri atopikoak aurkezten zituzten PTI izandako umeen proportzioa kalkulatu da, %20,6-koa izan delarik. Hauen artean, ezaugarri atopiko ohikoena asma izan zen, paziente guztien %17,2-ak izan zuelarik; errinitis alergikoa eta dermatitis atopikoa, bakoitza, paziente bakar batean baino ez ziren agertu. Bestelako aurrekariekin batera, aipagarria da paziente batek **1 motatako diabetes mellitusa** (DM1) izan zuela. Paziente honek, 10 urterekin izan zuen tronbopenia immune primarioaren lehen agerpena eta emakume bat zen; gainera, bere aitak ere DM1 zuen.

**Aurrekari familiarrei** dagokienez, paziente gehienek (%89,7) ez zuten gaixotasun hematologiko zein autoimmuneen aurrekaririk ez ama ez aita ez gertuko senideetan. Hiru pazienteek, ordea, bai aurkeztu zituzten aurrekari familiar aipagarriak, horien artean aurreko parrafoan aipatzen den DM1 izan zuen gurasoa agertzen delarik. Horrez gain, 12 urterekin PTI batekin debutatu zuen emakume baten guraso batek psoriasis zuen eta 11 urterekin debutatu zuen beste emakume baten amak ANA positiboak eta hipotiroidismo subklinikoa zituen.

### 4.3. KLINIKA

Klinikari dagokionez, paziente guztiek **egoera orokor ona** adierazi zuten, ez zuten sukarririk izan eta bakoitzaren adinerako konstante normalak (bihotz-maiztasuna eta tentsio arteriala) izan zituzten. Horrekin batera, pazienteek izandako **eboluzio denbora** aztertu nahi izan da. Balioen aldakortasuna dela eta, bi taldetan sailkatu dira emaitzak: eboluzio denbora laburrekoak (aste bat edo gutxiagokoak, A taldea) eta

eboluzio denbora luzekoak (aste bat baino gehiagokoak, B taldea). PTI izan zuten paziente guztietatik, 24-k eboluzio denbora laburra adierazi zuten (%82,8) eta 5-ek, aldiz, eboluzio denbora luzea (%17,2).

**Eboluzio denborak** PTI-ak denboran zehar izango duen **iraupenean eragina** duen ala ez aztertu da. Horretarako, eboluzio denbora eta PTI izan duten pazienteen iraupen arabera sailkapen diagnostikoa (PTI kronikoa edo PTI erresoluzio osoarekin izan duten arabera) erlazionatu dira, baina ez da erlazio estatistikoki esanguratsurik lortu ( $p = 0.926$ ). Beraz, ezin da konfirmatu agerpen denbora luzeak kronikotasunerako joera markatzen duenik; izan ere, **Taula 3** taulan ikus daitekeen moduan, pazienteek nahiz eta agerpen denbora laburra edo luzea izan, erresoluzio osorako edota kronikotasunerako antzeko proportzioak adierazi zituzten.

**Taula 3. Eboluzio denboraren eta PTI-aren iraupenaren arteko erlazioa.** Planteatutako hipotesiaren azterketa.

	PTI erresoluzio osoarekin	PTI kronikoa
<b>Eboluzio denbora laburra</b>	%82	%83
<b>Eboluzio denbora luzea</b>	%18	%17

Taulan PTI erresoluzio osoarekin eta PTI erresoluzio kronikoa izan duten pazienteen artean eboluzio denbora laburra eta eboluzio denbora luzea izandako pazienteen proportzioak kalkulatu dira. Horretarako, PTI erresoluzio osoarekin izan duten paziente guztietatik ( $n=23$ ), eboluzio denbora laburra izan dutenen ( $n=19$ ) proportzioa kalkulatu da, baita eboluzio denbora luzea izan dutenen ( $n=4$ ) proportzioa ere. PTI kronikoa izan dutenekin ( $n=6$ ) kalkuluak modu berean burutu dira eboluzio denbora laburrerako ( $n=5$ ) zein luzerako ( $n=1$ ).

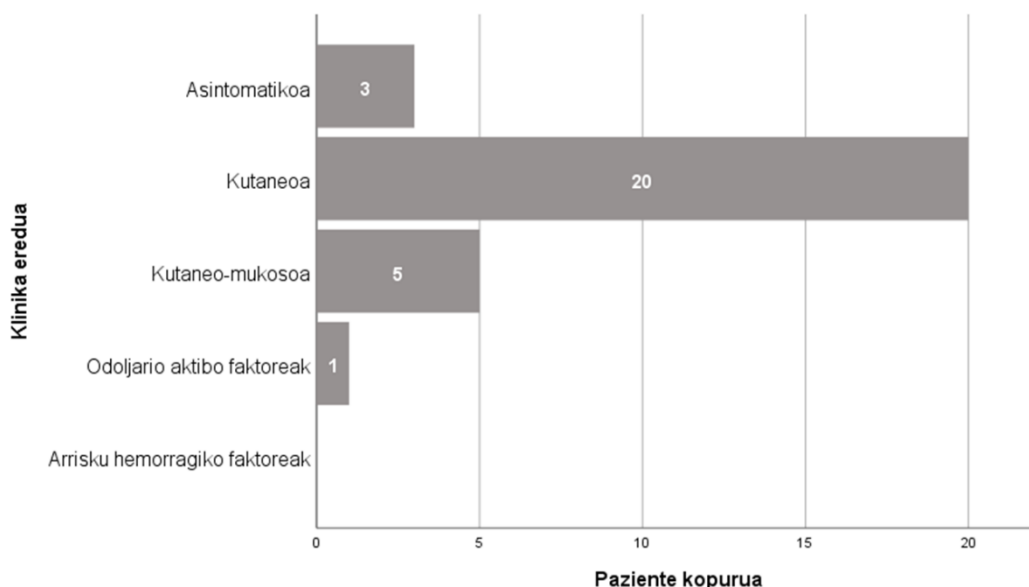
Pazienteek aurkeztutako **klinika eredu ezberdinak** bost talde ezberdinetan sailkatuz aztertu dira: 1. Asintomatikoak; 2. Klinika kutanea soilik adierazi dutenak; 3. Klinika kutaneo-mukosoa adierazi dutenak; 4. Odoljario aktiboaren faktoreak izan dituztenak eta 5. Arrisku hemorragiko faktoreak izan dituztenak. Frekuentziaren arabera ordenatuta, hurrengoak izango lirateke lortutako emaitzak (**Irudia 6**):

- Pazienteen gehiengoak, 20 paziente (%69), **klinika kutanea soilik** adierazi du, honen barnean sintomarik ohikoena hematoma izan zirelarik (klinika kutanea soilik izandako pazienteen %90), eta petekiak paziente hauen %75-an agertu ziren.
- Frekuentzian bigarren taldea **klinika kutaneo-mukosoa** izan zen, 5 umek (%17,2) klinika kutaneo-mukosoa aurkeztu zutelarik. Hauen artean 3 pazienteek



petekia orofaringeoak aurkeztu zituzten eta gainerako 2 pazienteek gingiborragia arina. Aipatzekoa da talde honetako pazienteen batezbesteko plaketa kopurua 6.800/mcL-koa izan zela, balio minimoa 3.000/mcL-koa eta maximoa 18.000/mcL-koa izanik.

- **Asintomatikoen** taldeari dagokionez, 3 paziente (% 10,3) asintomatiko egon ziren PTI-aren debutean. Klinika kutanea soilik eta asintomatikoak batera aztertzen baditugu, bi talde hauen artean ume guztien %79,3a biltzen dela ikus daiteke.
- Azkenik, **odoljario aktiboaren faktoreak** betetzen zituzten umeen artean bakarra aurkitzen zen (% 3,4). Paziente honek makrohemia izan zuen. Makrohemia eragin dezaketen etiologiak baztertu egin ziren (nefrologikoak, urologikoak, koagulazio alterazioak, traumatismoak, etab.) eta PTI-a zela ikusi zen. Gainera, makrohemia zuen aldi berean plaketa kopurua 0 /mcL-koa izan zen, baina tratamenduarekin (gammaglobulina) plaketa kopurua igo eta makrohemia desagertu zen.
- Ez zen **arriku hemorragiko faktoreak** adierazten zituen kasurik eman.



**Irudia 6. Klinika ereduaren arabeko paziente kopurua** . Zutabe motako diagrama honetan klinika ereduaren arabeko paziente kopurua errepresentatuta agertzen da, bost klinika eredu ezberdin aztertzen direlarik: asintomatikoak, klinika kutanea soilik dutenak, klinika kutaneo-mukosoa dutenak, odoljario aktibo faktoreak aurkezten dituztenak eta arrisku hemorragiko faktoreak dituztenak.

**Klinika eredu ezberdinak eta hiru kategoria ezberdinen arteko erlazioa** aztertu da: A) klinika eta adin taldea, B) klinika eta PTI-ak denboran zehar izan duen iraupena (erresoluzio osoa, iraunkorra edo kronikoa), eta C) **klinika eta plaketa kopurua diagnostikoan**. A eta B taldeetan ez da erlazio estatistikoki esanguratsurik ikusi (p 0.891 eta p 0.298, hurrenez hurren). C taldean, aldiz, erlazioa ikusi da bi parametroen artean, p 0.049 batekin. Izan ere, **Taula 4** taulan ikus daitekeen moduan, plaketa kopurua zenbat eta altuagoa izan, asintomatiko edota soilik klinika kutanea adierazi zuten pazienteek eta plaketa kopuru baxuagoa zutenek, aldiz, klinika kutaneo-mukoso eta odoljario aktiboaren faktore gehiago.

**Taula 4. Klinika eredu eta diagnostikoan izandako plaketa kopuruaren arteko erlazioa.**

		Klinika ereduak				Guztira
		Asintomatikoa	Kutanea	Kutaneo-mukosoa	Odoljario aktibo faktoreak	
Plaketa kopurua diagnostikoan	<10.000	0	10	4	1	15
	10.000-30.000	1	8	1	0	10
	30.000-100.000	2	2	0	0	4
Guztira		3	20	5	1	29

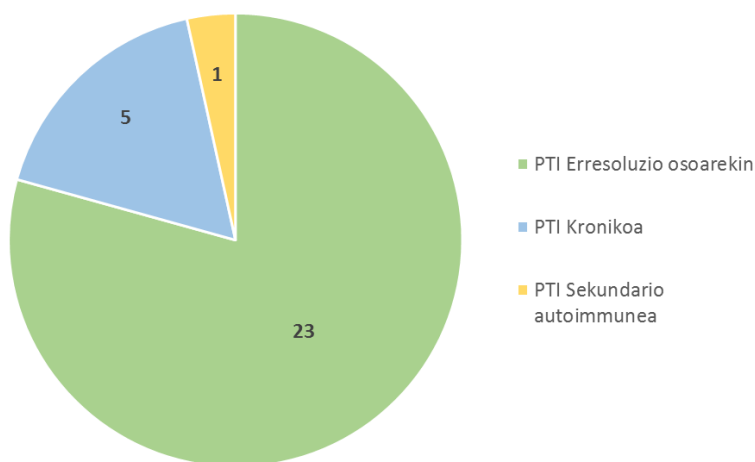
Klinika eredu bakoitza pazienteek diagnostikoan izandako plaketa kopuruarekin erlazionatzen dituen taula da. Aldagai bakoitzarekiko paziente kopurua zenbatzen da eta guztira lortutako datuak bilduta daude, erlazio estatistikoki esanguratsua agertzen delarik (p 0.049).

Diagnostiko diferentziala burutzerako orduan **gainerako klinika** ere zen, hala nola, pisu galera, astenia, artikulazioen afektazioa, klinika dermatologikoa, etabar. Ez zen hauen inguruko alteraziorik edota sintomatologia zein zeinurik ikusi.

#### **4.3. DIAGNOSTIKOA ETA PROBA OSAGARRIAK**

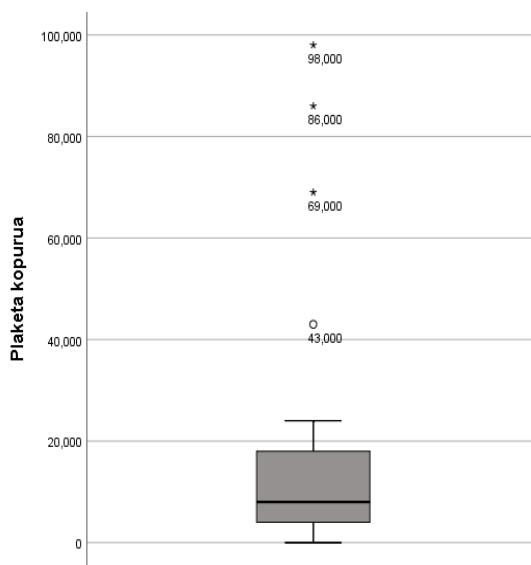
PTI izan duten pazienteen **iraupen araberako sailkapen diagnostikoaren** deskribapena burutzerako orduan, hurrengoak lirateke lortutako emaitzak (**Irudia 7**): 29 pazienteetatik, gehienak (23 paziente) erresoluzio osoa izan duten PTI-ak izan ziren, kasuen %79,3-a osatuz; PTI kronikoa izan zutenak, aldiz, %20,7-a osatzen zuten (6 paziente). PTI kronikoa izan zutenen artean, batek PTI sekundario autoimmunea pairatu zuen, DM1 motatakoa izateaz gain, ANA positiboak eta Anti-SmRNP-ak aurkeztu zituelarik; eboluzioan zehar zenbait berrerortze izan zituen, kortikoideei erantzun ona aurkeztuz. Eboluzioan zehar, konektibopatiekin erlazionaturiko klinika

aurkeztu zuen eta kriterio diagnostikoak bete zituenean Lupus Eritematoso Sistemiko diagnostikoa atxikitu zitzaion.



**Irudia 7. 2010 eta 2018 artean diagnostikatutako PTI kasu kopuruak.** Tarta-diagrama honetan aztertutako 8 urteetan diagnostikatutako PTI kasu kopuruak errepresentatzen dira, PTI sekundario autoimmunearen kasuan aparte adierazita dago, hasiera batean PTI kronikoa izan arren, azkenik ezagutu baitzen bere diagnostikoa.

Hemogramaren azterketari dagokionez, **lehen gertaerako plaketa kopurua** analizatzerakoan emaitzek asimetria handia aurkezten zutela ikusi da. Hori dela eta, mediana eta kuartilen arteko tartea (“*rango intercuartileo*”) kalkulatu dira, mediana 8.000-koa izanik eta kuartilen arteko tartea 15.000, **Irudia 8** kutxa diagraman errepresentatuta dagoelarik.



**Irudia 8. Lehen gertaerako plaketa kopurua.** Kutxa diagrama honetan plaketa kopuruaren distribuzioa errepresentatuta dago, 4 kasu izan ezik, gehienak 19.000 eta 4.000 plaketa bitartean banatu zirelarik.

VPM eta IPF balioak aztertzerako orduan, hauen eta plaketa kopuruaren arteko erlazioa aztertzea ezinezkoa izan da, paziente guztien balioak ezin izan baitira lortu, analitikan ez baitziren kasu guztietan VPM eta IPF-aren datuak izan. Hala ere, banan-banan aztertzerako orduan, honako datu hauek lortu ahal izan dira: A) VPM 13 pazienteri kalkulatu zitzairen eta batezbestekoa 11,2-koa izan zen, 1,2-ko desbiderapenarekin ( $11,2 \pm 1,2$ ); B) IPF 18 pazienteri kalkulatu zitzairen eta batezbestekoa % 15,9-koa izan zen, 7,9-ko desbiderapenarekin ( $\% 15,9 \pm 7,9$ ).

Gainerako hemogramaren datuetara pasatuz, hemoglobina kopurua, formula leukozitarioa eta odol frotisa eta hemostasia aztertuak izan dira:

- Umeen %96,6-ak **hemoglobina kopuru** normala izan zuen PTI-aren debutean, hau da, guztiek paziente bat izan ezik. Ume honek 5,3 g/dL-ko hemoglobina kopurua aurkeztu zuen, baina kontuan hartu beharra dago Parvovirus B19 birusaren infekzio baten testuinguruan eman zela bai PTI-a eta baita analitikan aztertutako anemia hori. Gainera, tratamendua jarri eta infekzioa pasatuta, hemoglobina kopuruak normalizatu eta ez zuen berriro ere anemiarik izan.
- **Formula leukozitarioari** dagokionez, paziente guztiek formula normala adierazi zuten, bi izan ezik. Horietatik batek leukozitosis adierazi zuen, gastroenteritis akutu bakteriano baten testuinguruan, eta beste pazienteak, aldiz, katarroagatiko linfozitosis aurkeztu zuen. Balio hauek normalizatu egin ziren behin pazienteek infekzioa pasatu zutenean.
- **Odol frotisa eta hemostasia** aztertzerakoan, PTI-ari dagokionez, kasu honetan ere paziente guztiek izan zituzten emaitza normalak, tronbozitoen morfologia normala izanik eta hemostasiaren alteraziorik ikusi ez zirelarik. Bakarrik aipatzearen, paziente bati egindako odol frotisean, tronbozitopeniarekin batera serie gorriaren alterazioa aurkeztu zuen, esferozitoak ikusten zirelarik (esferozitosis hereditarioa diagnostikatuz).

**Serologiak** prozesu akutuetarako (paziente batzuek duela denbora asko izandako gaixotasunen edota txertaketaren ondoriozko titulazio positiboak baitzituzten, baztertuak izan direlarik) negatiboak izan ziren pazienteen %89,7-an eta soilik egon ziren 3 kasu positibo. Horien artean, hiru mikroorganismo ezberdinetarako IgM

positiboak aurkitu ziren: **Parvovirus B19-a, Epstein-Barr birusa eta Zitomegalobirusa**. Epstein-Barr biruserako eta Zitomegalobiruserako IgM positiboak zituzten bi umeetatik, batek ere ez zuen infekzio akutuaren klinikarik adierazi, eta eboluzioan zehar, denbora igaro ahala, titulazioak murriztu eta IgG titulazioak agertzen joan ziren, infekzioa igarota zegoela adieraziz. Gainera, birus hauen infekzioa izateak **PTI-aren eboluzioarekin** (kronikotasunerako edo erresoluzio osorako joera) **izan dezakeen erlazioa** aztertuz gero, ikusi da bi faktore hauen artean ez dela erlazio esanguratsurik aurkitu (p 0.756).

Diagnostikoarekin jarraituz, **PTI eta gaixotasun autoimmuneen arteko erlazioa** ikertu da; gaixotasun zeliakoaren detekziorako, **antitransglutaminasa antigorputzen** (anti-tTG) titulazioa egin zitzaien 20 umeri (%68,9) eta guztiek izan zuten emaitza negatiboa; gaixotasun erreumatikoen (lupus eritematoso sistemikoa batez ere) detekziorako, aldiz, **antigorputz antinuklearren** (ANA) titulazioa burutu zen 22 pazienteetan (%75,9), batek positibo eman zuelarik. Emaitza positiboa izandako ume honi azterketa serologiko zehatzagoa egin zitzaion, Anti-Sm (anti-Smith) eta Anti-RNP (anti-erribonukleoproteina) antigorputzen titulazioek ere oso positibo eman zutelarik. Lehenago aipatu den moduan, paziente honen adina debut momentuan 10 urtekoa izan zen, emakumezkoa izan zelarik eta aurrekari autoimmune bezala 1 motatako diabetes mellitusa zuelarik, bai berak baita bere aitak ere.

Bukatzeko, aztertu diren azken bi proba diagnostikoak **poblazio linfoideen fluxu zitometria** eta hezur-muin azterketa izan dira. Fluxu zitometriari dagokionez, 14 pazienteri (%48,7) egin zitzaien proba diagnostiko hau eta guztiek, izan zuten emaitza normala. **Hezur-muin azterketari** dagokionez, hurrengo datuak lortu dira: 5 pazienteri (%17,2) burutu zitzaien, lehen gertaeratik batezbesteko 231 egunetara (7-8 hilabetera), debutetik denbora laburrenara egin zena 14 egunetara egin zelarik eta denbora luzeenean egindakoa gutxi gorabehera 7 hilabetetara (222 egun). Hauek, pazienteak azalpen zehatzik gabeko PTI iraunkorra aurkezten zuelako egin ziren. Paziente guztiek hezur-muin azterketa normala izan zuten eta paziente bati eboluzioaren bi momentu ezberdinetan burutu zitzaion, lehenengo aldiz diagnostikoa eta bigarrenez tronbopoiatina hartzailearen agonistekin terapian hasi baino lehen.

**Hezur-muin azterketa** egin zitzaien pazienteak **adin taldearen arabera** sailkatuz gero (**Taula 5**), ikus daiteke urte batetik beherako pazienteetan ez zela hezur-muin azterketarik egin eta gehien egin ziren adin taldea 10 urtetik gorakoena izan zela, bai kopuruan (3 paziente), baita proportzioan ere, 10 urtetik gorako %60-ari egin baitzitzaion hezur-muin azterketa. Gainera, hiru ume horietatik bi 12 urtetik gorakoak ziren.

Taula 5. Hezur-muin azterketa eta adin taldearen arteko erlazioa.

		HEZUR-MUIN AZTERKETA		GUZTIRA
		EZ	BAI	
ADIN TALDEA	< 1 urte	2	0	2
	1 - 10 urte	17	2	19
	> 10 urte	5	3	8
GUZTIRA		24	5	29
	> 12 urte	1	2	3

Hezur-muin azterketa egin zitzaien eta egin ez zitzaien paziente kopurua erreprezentatzen duen taula da, pazienteak adin taldearen arabera sailkatuta daudelarik. 12 urtetik gorako talde bat gehitu da, hauen artean egindako hezur-muin azterketak erreprezentatzearen.

#### 4.4. TRATAMENDUA ETA PRONOSTIKOA

Hasteko, **debut momentuan erabilitako tratamendu** mota ezberdinak aztertu dira (**Taula 6**). Horien artean aurkitzen dira: 1) Behaketa (hau da, tratamendu farmakologikorik ez erabiltzea eta pazientearen jarraipena egitea): 9 paziente (%31,1); 2) Kortikoterapia: 13 paziente (%44,8), gehien erabili zen terapia izan zelarik; 3) Immunoglobulina: 4 paziente (%13,8); 4) Kortikoterapia + immunoglobulina: 3 paziente (%10,3). Tratamendu hauek taldeka aztertuz gero, ikus daiteke PTI-aren debut klinikoan **lehen lerroko terapiak** erabili izan zirela kasuen %68,-an, gainerako pazienteetan behaketa soilik egin zelarik. Gainera, aipatu beharra dago kasu guztietan farmakoak gomendioek ematen dituzten dosietan erabili zirela farmakoak. Osagarri moduan, PTI-arekin erlazioa ez duten tratamenduak aztertu dira, hurrengo emaitzak lortuz: gastroenteritis akutu bakterianoa izan zuten bi pazienteetan antibiotikoak

erabili behar izan ziren eta 5,3-ko hemoglobina aurkezten zuen pazienteari (Parbobirus B19-agatik eragindakoa) odol transfusioa eman behar izan zitzaion.

**Taula 6. Debut momentuan erabilitako tratamendu motak. Kopurua eta ehunekoa.**

	Kopurua (n)	Ehunekoa (%)
<b>Behaketa</b>	9	31,1%
<b>Kortikoterapia</b>	13	44,8%
<b>Immunoglobulina</b>	4	13,8%
<b>Kortikoterapia + immunoglobulina</b>	3	10,3%

Debut momentuan erabili izan ziren tratamendu mota ezberdinak laburbiltzen dituen taula da, tratamenduak kopuruaren eta ehunekoaren arabera errepresentatuta agertzen direlarik.

**Tratamendua eta klinika ereduaren arteko erlazioa** aztertzeke, aurretik azaldutako klinika eredu ezberdinak kontuan hartu izan dira, emaitzak **Taula 7** taulan errepresentatuta daudelarik. Ikus daitekeen moduan, erabilitako terapia ezberdinek klinika eredu ezberdinekin erlazio handia izan zuten, zenbat eta klinika larriagoa aurkeztu, orduan eta PTI-aren aurkako terapia intentsiboagoa erabili baitzen (p 0.025).

**Taula 7. Tratamendua eta aurkezpen klinikoaren arteko erlazioa.**

		KLINIKA EREDUA			
		Asintomatikoa	Kutanea	Kutaneo-mukosoa	Odoljario aktibo faktoreak
TRATAMENDUA	Behaketa	3	6	0	0
	Kortikoterapia	0	11	2	0
	Immunoglobulina	0	1	2	1
	Kortikoterapia + immunoglobulina	0	2	1	0

Paziente bakoitzak aurkeztu zuen aurkezpen klinikoa eta jasotako tratamendua biltzen dituen taula da. Bi aldagaien arteko erlazio estatistikoa aztertzeke Pearson-en Chi-karratuaren proba erabili da, p 0.025 izan delarik eta beraz erlazioa esanguratsua dela konfirmatuta geratzen delarik.

**Eboluzioari** dagokionez, paziente batek ere ez ez zuen **konplikazio akuturik** izan. **Berrerortzeak**, aldiz, bai eman ziren, pazienteen %34,5-ak (10 paziente) eboluzioan zehar berrerortzeren bat izan zuelarik. Horietatik, 4 pazienteek berrerortze bakarra edo gehienez bi izan zituzten lehen 6 hilabeteetan, ondoren plaketa kopuru normalak mantendu zituztelarik; hori dela eta, eboluzioan zehar izandako diagnostikoa PTI erresoluzio osoan izan zuten. Berrerortzeak aurkeztu zituzten gainerako pazienteek (6 paziente), tronbozitopeniak eboluzioaren momentu askotan izan zituzten, 2010 eta

2018 bitartean PTI kronikoa izan zutelarik. PTI kronikoa izan zuten 6 umeen artean, 4 neska eta 2 mutil egon ziren, eta nesken artean 2 paziente 12 urtetik gorakoak izan ziren. Gainera, horietako paziente batetan PTI sekundario autoimmune diagnostikoa ezarri zen, eta eboluzioan zehar Lupus Eritematoso Sistemikoa diagnostikatu zitzaion. PTI kronikoa izan zutenen artean, **hirugarren lerroko terapiak** bi pazieetan (%5,7) erabili ziren. Bi terapia horietatik, bat esplenektomia izan zen, 2010-ean paziente bati burutu zitzaiona eta bestea Eltrombopag edo tronbopoietina hartzailearen agonista izan zen. Azken hau 2018an hasi zen tratamenduarekin eta hortik gerora ez zuen bestelako tratamendurik behar izan. Ez zen bestelako bigarren edo hirugarren mailako tratamendurik erabili.

## 5. EZTABAIDA

Tronbozitopenia immune primarioa gure inguruko umeetan (Basurtuko Unibertsitate Ospitalean hain zuzen) ere ematen den gaixotasun hematologiko autoimmunea da, azken 8 urteetan guztira 29 kasu PTI diagnostikatu izan direlarik. Urteko batez beste 4 kasu berri agertu izan dira, 2011-an 5 umek PTI diagnostikoa izan zutelarik, aztertutako 8 urteetan gertaera gehien eman ziren urtea izanik, eta azken 2 urteetan (2017 eta 2018), bakoitzean, 4 kasu diagnostikatu direlarik. Beraz, Basurtuko Unibertsitate Ospitalean (BUO) emandako kasu horien eta literaturan eguneratuta agertzen den informazioarekin alderatu dira.

### 5.1. EPIDEMIOLOGIA

Orokorrean, bai testu-liburuetan<sup>(4,10)</sup> baita aldizkari zientifikoetan agertzen denaren arabera<sup>(2,6)</sup>, gaixotasun honetan **ez da egoten sexuaren araberako agerpen desberdintasunik**, eta horrela eman da BUO-an, neska zein mutiletan antzeko proportzioak eman direlarik (%48,3 eta %51,7 hurrenez hurren). Hala ere, adina kontuan hartuta, bai ikusi izan dira ezberdintasunak, 12 urtetik gorakoen artean %66,7-a neskek izan zirelarik (neska-mutila ratioa 2:1). Datu hau ere bat dator literaturan agertzen denarekin, PTI duten umeen artean 12 urtetik gorakoetan nesken kopurua handiagoa izaten baita; izan ere, talde honetan oinarri autoimmunea duten gaixotasunak ohikoagoak izaten dira, bai adinari dagokionez (12 urtetik gorakoak),



baita sexuari dagokionez (emakumezkoak). Hala ere, kontuan hartu beharra dago PTI-aren azpitik oinarri autoimmunea duen gaixotasuna egon arren, baliteke denbora luzea igaro arte aurpegia ez ematea.

**PTI-aren agerpen adinari** dagokionez, honetan ere artikuluetan eta liburuetan publikatzen diren datuen antzeko emaitzak lortu dira, batezbesteko agerpen adina 5,9 urtetan egon delarik, 4,3 urteko desbiderapenarekin, ume gehienak 2 eta 10 urte bitartean diagnostikatuz. Beraz, emaitzak antzekoak izan arren, gure inguruan PTI kasuak literaturan agertzen dena baino zerbait helduago diagnostikatzen direla ikus daiteke. Gainera, pazienteak hiru **adin taldeetan** banatuak izan dira, PTI baten aurrean bestelako diagnostikoa izateko aukerak handitzen baitira urte batetik beherako umeetan eta 10 urtetik gorakoetan:

- **Urte batetik beherako umeetan** emandako tronbozitolopeniak jaiotzetiko patologia edo sindrome autoimmuneekin erlazionatu ohi dira<sup>(18)</sup>. Ikerketa honetan aztertu diren umeen artean, **urte batetik beherako** 2 ume egon dira eta aipatzekoa da biek infekzio aktibo bat zutela PTI-aren agerpenarekin batera, batek erdiko otitis akutua eta besteak gastroenteritis akutu birikoa, eta plaketa kopuruaren eboluzio ona izan zutela. Beraz, ume hauetan ez dago sortzetiko sindromeak atzetik egon daitezkeela susmatzeko arrazoirik.
- **10 urtetik gorako umeetan**, lehen aipatu bezala, oinarri autoimmunea duten gaixotasunak ohikoagoak izaten dira, batez ere emakumezkoetan<sup>(18)</sup>. Kasu honetan bai ikusi zen PTI sekundario autoimmunea zuen ume bakarra adin-talde honetan kokatzen zela, eta baliteke honek erlazioa izatea adinarekin, eta baita ere sexuarekin, paziente hau emakumea baitzen. Gainera, PTI kronikoa duten gainontzeko pazienteen artean, emakumeak eta nagusiak izanik, eboluzioa jarraitu beharko da, oinarri autoimmuna duten gaixotasunak oraindik ere agertu daitezke eta.

## 5.2. AURREKARI PERTSONALAK ETA FAMILIARRAK

Oraindik ez dago guztiz argi **PTI-aren etiopatogenia** zein izan daitekeen eta zein **faktore inplikatu** egon daitezkeen. Hala ere, zenbait faktore bai inplikatuak izan

dira, hala nola, umeak ezaugarri atopikoak aurkeztea<sup>(8)</sup>, aurreko 1-3 asteetan infekzio biriko bat izatea edota txertatu berria izatea<sup>(9)</sup>. Ikerketa horietan lortutako emaitzak aztertuz, gure inguruan ere antzeko emaitzak lortu dira:

- PTI agerpenaren aurretik **infekzio aurrekariak** pazienteen %44,8-an agertu ziren, horien artean etiologia birikoa %84,6-ak izan zutelarik. Aurretiazko beste ikerketa batzuetan aztertuak izan diren Epstein-Barr birus eta Zitomegalobirus infekzioez aparte<sup>(15,16)</sup>, beste hainbat infekzio aurkitu ziren pazienteen aurrekarien artean, hala nola, Errotabirusak eragindako gastroenteritis akutua, Parainfluenza 3 birusak eragindako barizela eta Parvovirus B19-ak eragindako bi eritema infekzioso. Beraz, aztertu beharra dago bestelako mikroorganismoek (eta batez ere birusek) PTI-aren agerpenarekin izan dezaketen eragina.
- **Ezaugarri atopikoak** umeen %20,6-ak aurkeztu zituen, horien artean ohikoena asma izan zelarik, errinitis alergikoaz jarraituta.
- **Txertaketa aurrekariak**, aldiz, ez ziren ikusi ezta umeren batean ere, ikerketa honetan literaturarekiko emaitza ezberdinak lortu direlarik.

### 5.3. KLINIKA

Klinikaren inguruan **antzekotasun handiak** ikusi dira literaturan eta munduko gainerako herrialdeetan egindako ikerketen eta gure inguruan emandako PTI kasuen artean. Litekeena den moduan, ikerketa honetako paziente guztiek **egoera orokor ona** adierazi zuten PTI-aren debutean, orokorrean **klinika kutaneo** eskusiboa (%69) aurkeztu zutelarik eta sintomarik ohikoena (%90 kasuetan) **hematomak** izan zirelarik, petekien agerpenaz jarraituz (%75). **Eboluzio denbora laburra** izan zen kasu gehienetan (%82,8).

PTI-aren **konplikazio larrien** artean burubarneko odoljariora aurkitzen da, intzidentzia %0.1-0.5 bitartean kokatzen delarik<sup>(3)</sup>. Gure inguruan emandako PTI kasuen artean ez da burubarneko odoljariorik aurkeztu duen umerik egon, baina, esan beharra dago 29 ume baino ez direla aztertu; hori dela eta, intzidentzia baxua duten agerpen klinikoak agertzea (odoljario aktiboak edota burubarneko odoljariora adibidez) zaila izan daiteke eta hauek emateko kasu gehiago aztertzea beharrezkoa izango litzateke.

Gainera, ikusi da klinika eta adin taldearen artean zein klinika eta PTI-ak denboran zehar izan duen iraupenaren (erresoluzio osoa, iraunkorra edo kronikoa) artean erlazio esanguratsurik ematen ez dela (p 0.891 eta p 0.298, hurrenez hurren). Honek PTI-aren aldakortasunarekin erlazioa izan dezake, ume bakoitzak, edozein adinekoa izanda ere, ezberdin eboluzionatzen baitu. Aldiz, erlazio esanguratsua aurkitu da **plaketa kopuruaren eta agerpen kliniko motaren** arabera, izan ere, plaketa kopurua altuagoa duten umeak asintomatiko edota klinika kutaneo eskusiboa adierazi zuten eta kopuru txikiagoa zutenek, ordea, kutanea, kutaneo-mukosoa edota odoljario aktibo faktoreak izan zituztelarik (azken kasu honetan batez-besteko plaketa kopurua 8.000-koa izanik). Hau literaturan deskribatzen denarekin bat dator<sup>(2,4,10,12,14)</sup>, klinika eta plaketa kopuruaren arteko korrelazio zehatza ikusten ez duten arren, odoljarioa 10.000 plaketa kopurutik beherakoetan ohikoagoa dela adierazten baitute.

#### 5.4. DIAGNOSTIKOA ETA PROBA OSAGARRIAK

Tronbozitopenia Immune Primarioaren diagnostikora heltzeko, **esklusiozko diagnostiko** bat burutu beharko da<sup>(18)</sup>. Basurtuko Unibertsitate Ospitalean, historia kliniko, azterketa fisiko eta aztertutako proba osagarriak egin ondoren, PTI diagnostikora 29 paziente heldu ziren. Pazienteen %72,4-ak **PTI-aren erresoluzio osoa** izan zuen eta %20,7-ak **PTI kronikoa**. ICIS (*Intercontinental Cooperative ITP Study Group*) argitaratutako ikerketan ikus daitekeen moduan<sup>(19)</sup>, PTI kronikoaren proportzioak nahiko antzekoak dira (ikerketan kasuen %29-an agertzen delarik). Gainera, **PTI sekundarioen** proportzioa kalkulatu badugu, honako hau izan zuen paziente bakarrak paziente kopuru totalaren %3,4-a errepresentatzen du, Watts R 2011.urtean argitaratutako ikerketarekiko<sup>(20)</sup> balio txikiagoa (ikerketan %14-ko balioa aztertzen baita) suposatuz. Hala ere, Watts R egindako ikerketa horretan tronbozitopenia neonatalak eta PTI sekundario infekziosoak barneratzen zirela kontuan hartu beharra dago, ikerketa honetan baztertuak izan direnak edota PTI sekundario bezala kontsideratu ez direnak.

**Hemogramako parametro hematologikoen** inguruan egindako ikerketan lortutako emaitzak bat datoz literaturan agertzen den informazioarekin: PTI duten umeetan **plaketa kopuru baxuak** agertzen dira, VPM balioak normalak (7-11 bitartean) edota

handituak (>11) izan ohi direlarik. Basurtuko Unibertsitate Ospitalean izandako PTI kasuetan ere emaitza antzekoak lortu ziren, plaketa kopuru mediana 8.000/mcL-koa izanik eta **VPM** balioak  $11,2 \pm 1,2$  artean banatuz. **IPF**-aren kasuan ere, Blood aldizkarian argitaratutako ikerketan<sup>(11)</sup> lortutako emaitzen ( $\%23,1 \pm \%9,5$ ) antzeko emaitzak lortu ziren ( $\%15,9 \pm 7,9$ ). Gainerako hemogramako aldagaien balioak, hala nola **hemoglobina kopurua, formula leukozitaria** eta **odol frotisa eta hemostasiaren balioak**, normalak izan ohi dira PTI-an<sup>(12)</sup>, eta ikertutako pazienteetan ere normalak izan dira, hemoglobina kopuruan alterazio puntual bat aztertu delarik, infekzio aktiboarekin erlazioa izan duena.

**Serologiei** dagokienez, Cines DB et al arabera, PTI-aren atzean zenbait birusen inplikazioa egon daiteke<sup>(14)</sup>, Jin CQ et al<sup>(15)</sup> eta Wu Z et al<sup>(16)</sup> burututako ikerketen arabera, adin pediatrikoan **Epstein-Barr Birus** (EBV) infekzioak eta **Zitomegalobirus** (CMV) infekzioak, hurrenez hurren, erlazioa erakutsi dutelarik. BUO-an izandako PTI kasuen artean, infekzio akutuetarako serologia positiboa aurkeztu duten hiru pazienteetatik, batek EBV-aren infekzio aktiboa zuen eta beste batek CMV-arena, hirugarren batek Parvobirus B19 infekzio aktiboa izan zuelarik. Honek adierazten du erlazio bat ikusi dela literaturan agertutakoaren eta ikerketa honetan aztertutako emaitzen artean. Baina ez hori bakarrik, ikerketa honetan infekzio gehiagoren aurrekariak aurkitu dira PTI-a izan duten umeen artean: Rotabirusak eragindako gastroenteritis akutua, barizela klinika zuen eta PCR nasofaringeoan Parainfluenza 3 birusa detektatu zitzaion kasua, konjuntibitis eta katarroa aldi berean eragindako Adenobirusa (hau ere PCR nasofaringeo bidez detektatua) eta isolatuak ezin izan ziren birus ezberdinengatiko katarro eta gastroenteritis akutu birikoak, pazienteek eta gurasoek argi azaltzen zituztenak eta ziurtasun osoz hauek izan zituztenak. Beraz, erlazio handia ikusi da infekzioen (batez ere birikoak) eta PTI agerpenaren artean, honen ikerketa gehiago burutzea gomendagarria izan daitekeelarik.

**Gaixotasun zeliakoak** eta **gaixotasun erreumatikoek**, hots, **autoimmunitateak**, PTI-arekin izan dezakeen erlazioa aztertzerako orduan, paziente guztiek aurkeztu dituzte emaitza negatiboak antigorputz espezifikoaren titulazioetarako, paziente bat izan

ezik. Azken honek ANA positiboak aurkeztu zituen eta analisi zehatzagoa burutzerakoan, Anti-Sm (anti-Smith) eta Anti-RNP (anti-erribonukleoproteina) antigorputzen titulazioek ere oso positibo izan zituen, azkenean PTI sekundario autoimmune bezala diagnostikatu zelarik eta eboluzioan aurrera egin ahala Lupus Eritematoso Sistemikoa diagnostikatu zitzaizolarik. Beraz, garrantzitsua izango da, batez ere paziente kronikoetan, eta hare gehiago emakumezkoak eta 12 urtetik gorakoak direnetan, autoimmunitate azterketak egitea eta behin eta berriro berraztertzea, hauek PTI-aren atzean egon daitezke eta.

**Fluxu zitometriaren** inguruan, ikertutako paziente guztietan poblazio linfoideen fluxu zitometria normala izan zen. Hori horrela, SEHOP PTI-2010 gidak zein kontsentsu internazionalako gidak proposatzen dutenarekin bat etorri daiteke, hau da, fluxu zitometria ez dela hasiera batean derrigorrez egin beharreko proba. Gainera, zitometriak zein urtetan egin direnaren arabera aztertzen baditugu, ikus daiteke nola azken 4 urteetan pazienteen %28,6-ari (4/14) baino ez zitzaiola egin zitometria eta gainerako 4 urteetan, aldiz, pazienteen %73,3-ari (11/15). Honek joera bat adierazten du, zeinetan gero eta zitometria gutxiago egiten diren.

Bukatzeko, **hezur-muin azterketaren inguruan**, 2010-eko gida klinikoetan hurrengoak ziren honen indikazioak: klinika atipikoa, hemograman PTI-arekin erlazioa ez duten alterazioak agertzea edota odol periferikoko frotisaren ikusketa egokia egin izan ezin denean. Baina azken urteetan, eta batez ere argitaratu berri den SEHOP PTI-2018 gidan, aldatu eta indikazio berri bat barneratu da: lehen lerroko tratamenduari erantzuten ez dioten pazienteei edo tratamendurik jaso ez duten eta espontaneoki hobetzen ez diren pazienteei hezur-muin azterketa burutzea indikatuta legokeela. Azken indikazio hau izan da Basurtuko Unibertsitate Ospitalean diagnostikatutako PTI kasuetan hezur-muin azterketa burutzearen zergati nagusia. Gainera, aipatzekoa da paziente bati eboluzioaren bi momentu ezberdinetan burutu zitzaiola hezur-muin azterketa, bigarren aldiar ar-TPO terapiarekin hasi baino lehenagoko beharrezko proba baitzen. Bukatzeko, kontuan hartu beharra dago PTI kronikoa duten pazienteen artean jarraipenean zehar behin eta berriro berrazterketa

egitea oso garrantzitsua dela<sup>(18)</sup>, hasiera batean emaitza negatiboa izan arren, gerora positibotzea eman daiteke eta.

## 5.5. TRATAMENDUA ETA PRONOSTIKOA

Tratamenduaren inguruan, gaur egun, bibliografian kontrobertsia handia agertzen da. Berrueco et al<sup>(18)</sup> argitaratutako errebisio bibliografikoan, algoritmo diagnostiko eta terapeutiko berri bat proposatu zuten, eta gainera, PTI SEHOP-2018 gida berria argitaratu berri dute, beraz, aldatze momentu baten inguruan gaudela ikus daiteke. Hori horrela, **tratamendu gida berriak** jarraitzen hasiko dira, eta hori BUO-an tratatutako umeetan ikusten hasi da, protokolo berrietan eta gainerako tokietan joera den moduan, azken 3 urteetan PTI izan duten umeen artean %45-ak behaketa baino ez baitu izan tratamendu moduan. Izan ere, gaur egungo gidetan (**Eranskina 3**), klinika kutaneoak soilik adierazten duten pazienteetan (eta asintomatiko daudenetan baita) behaketa soilik egitea proposatzen baitute; hau da, ikertutako pazienteen %79,3-ak tratamendu farmakologikoa beharrezkoan, behaketa estrategia gomendatuago legoke; beraz, birplanteatu behar izango da benetan tratamendu farmakologikoa kasuan kasu beharrezkoa den ala ez, askotan behaketarekin nahikoa litzateke eta. Gainera, behaketa estrategiarekin, PTI-a gaixotasun onbera dela kontuan hartuta, tratamendu farmakologikoengatik eragin desiragaitzak ekidin ahalko lirateke. Beraz, 2010 eta 2018 bitartean tratamendua jaso zuten %89,7-a etorkizunean ehuneko txikiago batera murriztea proposatu ahalko litzateke.

Debutean tratamendu farmakologikoa jaso zutenen artean, **tratamendu mota ezberdinak** erabili ziren, lehen lerroko terapiak kasu guztietan aukeratuak izan zirelarik. Ondoren, pazienteen %20,7-ak PTI kronikoa izatera eboluzionatu zuen (6 paziente) eta hauen artean, bi pazienteetan **bigarren/hirugarren lerroko terapiak** burutu ziren (%6,9), hala nola esplenektomia (bakarra, 2010ean) eta tronbopoiatina hartzailearen agonistak (Eltrombopag kasu honetan, 2018-an tratamenduarekin hasi zelarik). Beraz, ikus daiteke gaur egun eta gure inguruan, gidetan proposatzen den moduan, hala nola PTI SEHOP-2018<sup>(2)</sup> eta Berrueco et al publikatutako gida<sup>(18)</sup>, terapia berriak (hala nola tronbopoiatina hartzailearen agonistak), gehiago erabiltzen direla, esplenektomia baino lehenagoko aukera bezala erabiliz. Ez hori bakarrik, baizik

eta, aipatu bezala, Basurtuko Unibertsitate Ospitalean PTI-agatik burututako azkeneko esplenektomia 2010-ean izan zen eta ordutik aurrera (azken 8 urteetan) ez da esplenektomia gehiagorik burutu.

**Pronostikoaren** inguruan literaturan agertzen denarekin antzeko emaitzak lortu ziren, paziente gehienek (%94,3) konplikazio akuturik pairatu ez zituztelarik eta pazienteen %37,1-ek berrerortzeren bat izan zutelarik. Hala ere, lehen aipatu bezala, berrerortzeren bat izan zutenetik, %20,7-a baino ez zuen eboluzionatu PTI kroniko batera (berriro ere bibliografian agertzen diren emaitzekin alderatuta, antzeko emaitzak lortzen direlarik).

## 6. ONDORIOAK

Eztabaida atalean aztertzen den moduan, ezberdintasun gutxi ikusi dira literaturan agertzen den informazioaren eta Basurtuko Unibertsitate Ospitalean azken 8 urtetan izandako Trombopenia Immune Primario kasuen ezaugarri epidemiologiko, kliniko eta diagnostikoen artean. Gainera, tratamenduaren eta kasuen eboluzioaren inguruan ere antzekotasuna ematen da, batez ere egunerokotasuneko literaturarekin konparatuta.

Hala ere, emaitza sendoagoak lortzeko eta esanguratsuagoak diren datuak eskuratzeko, etorkizunerako denbora luzeagoan eta paziente gehiago kontuan hartzen dituen ikerketa bat planteatzea egokia izango litzateke, multizentrikoa eta modu homogeneo batean egindakoa.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- 1 Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). *Anales de Pediatría*. 2011; 74(6): 414.e1-414.e8.
- 2 Monteagudo E, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2018).
- 3 Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults

- and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113(11): 2386-2393.
- 4 Monteagudo E. Alteraciones de la hemostasia primaria: alteraciones de las plaquetas. En: Moro M, Málaga S, Madero L, et al. *Cruz tratado de pediatría*, 11. Edición. Panamericana; 2014. p 1871-73.
  - 5 McKenzie CG, Guo L, Freedman J, Semple JW. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *British Journal of Haematology*. 2013; 163(1): 10-23.
  - 6 Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP). *Journal of Clinical Medicine*. 2017; 6(2): 16.
  - 7 Liu XG, Li JL, Qin P, et al. Determination of platelet-bound glycoprotein-specific autoantibodies by flow cytometric immunobead assay in primary immune thrombocytopenia. *European Journal of Haematology*. 2011; 86(4): 339-346.
  - 8 Chiang MR, Wei CC, Muo CS, et al. Association of primary immune thrombocytopenia and common allergic diseases among children. *Pediatric Research*. 2015; 77:597.
  - 9 O'Leary ST, Glanz JM, McCloure DL, et al. The risk of immune thrombocytopenic purpura after vaccination in children and adolescents. *Pediatrics*. 2012; 129:248.
  - 10 Scott JP. Enfermedades de las plaquetas y de los vasos sanguíneos. En: Kliegman, Stanton, St. Gene et al. *Nelson Tratado de pediatría*, 20. Edición. Mc-Graw Hill; 2016. p 2510-2512.
  - 11 Knoefler R, Hackel S, Staechele J, et al. Evaluation of platelet parameters in children. *Blood*. 2017; 130:4842.
  - 12 Bussel JB. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Clinical features and diagnosis. Mahoney Jr DH, ed. *UpToDate*. Whaltam, Mass.: UpToDate, 2019. [Bilatuta 2019 otsaila 4]. Aurkitu daiteke:



<https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-its-in-children-clinical-features-and-diagnosis>

- 13 Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115:168.
- 14 Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009; 113:6511-6521.
- 15 Jin CQ, Liu F, Dong HX, et al. Type 2 polarized immune response holds a major position in Epstein-Barr virus-related idiopathic thrombocytopenic purpura (EBV-ITP). *International journal of laboratory hematology*. 2012; 34:164-171.
- 16 Wu Z, Zhou J, Wei X, et al. The role of Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2013; 18(5):295-299.
- 17 Goubran H, Hart C, Othman I, Seghatchian J. Flow Cytometry and immune thrombocytopenic purpura. *Transfusion and Apheresis Science*. 2018; 800-803.
- 18 Berruero R, Dapena JL, Sebastián E, Sastre A. Controversias en el tratamiento de la trombocitopenia immune pediátrica. *Anales de Pediatría*. 2018; 89(3): 189.e1-189.e8.
- 19 Schifferli A, Holbro A, Chitlur M, et al. A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. *American Journal of Haematology*. 2018; 93(6): 751-759.
- 20 Bryant N, Watts R. Thrombocytopenic syndromes masquerading as childhood immune thrombocytopenic purpura. *Clinical Pediatrics*. 2011; 50(3): 225-230.

Gratu Amaierako Lana  
Medikuntza Gradua

## Eranskinak

Egilea:

JON GOIKOETXEA BURGUILLO

Zuzendaria:

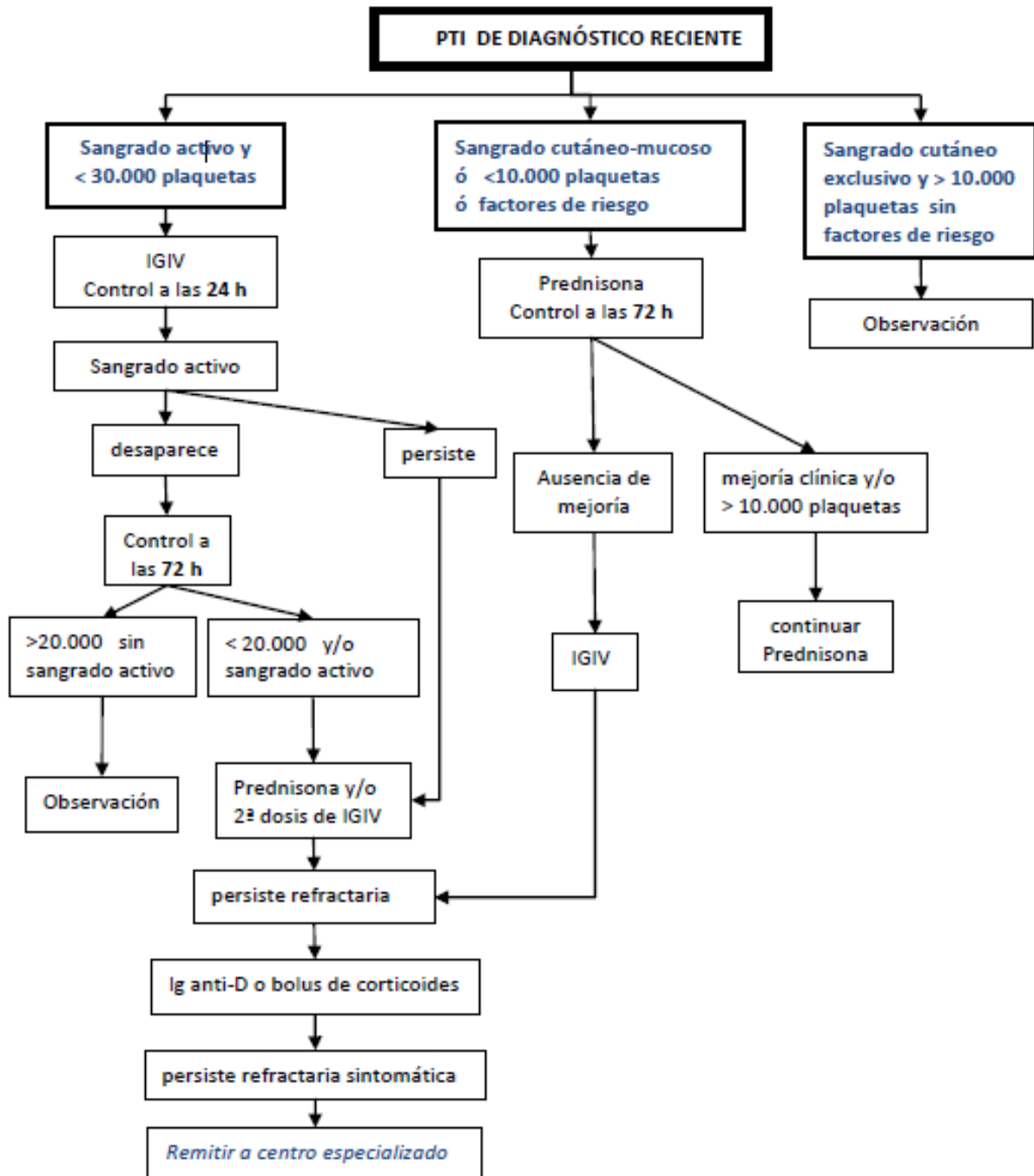
AINHOA GONDRA SANGRONIZ

© 2018, Jon Goikoetxea Burguillo

Leioa, 2019ko apirilaren 22a

## ERANSKINA 1:

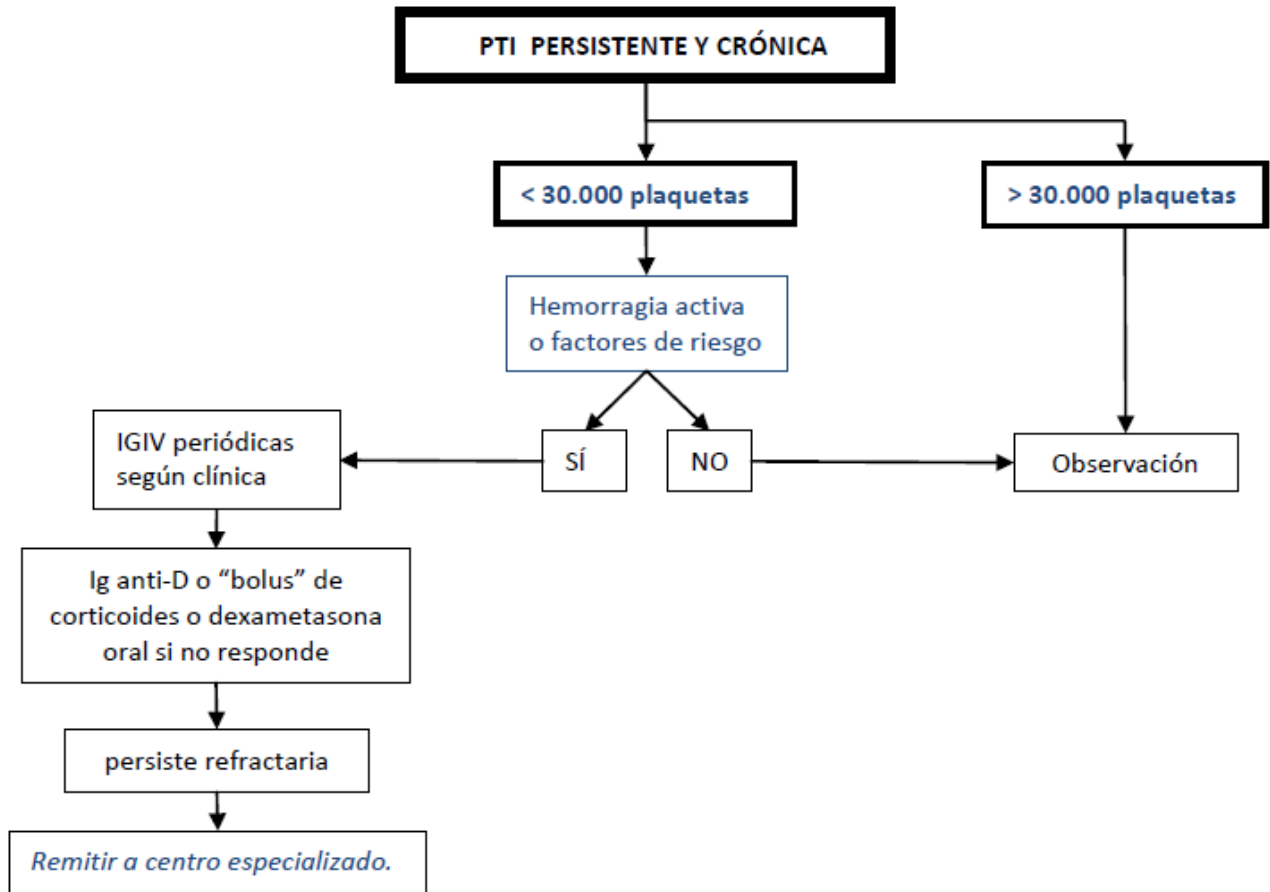
PTI Diagnostikatu berriaren tratamendua.



Iturria: Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). Anales de Pediatría. 2011; 74(6): 414.e1-414.e8

## ERANSKINA 2:

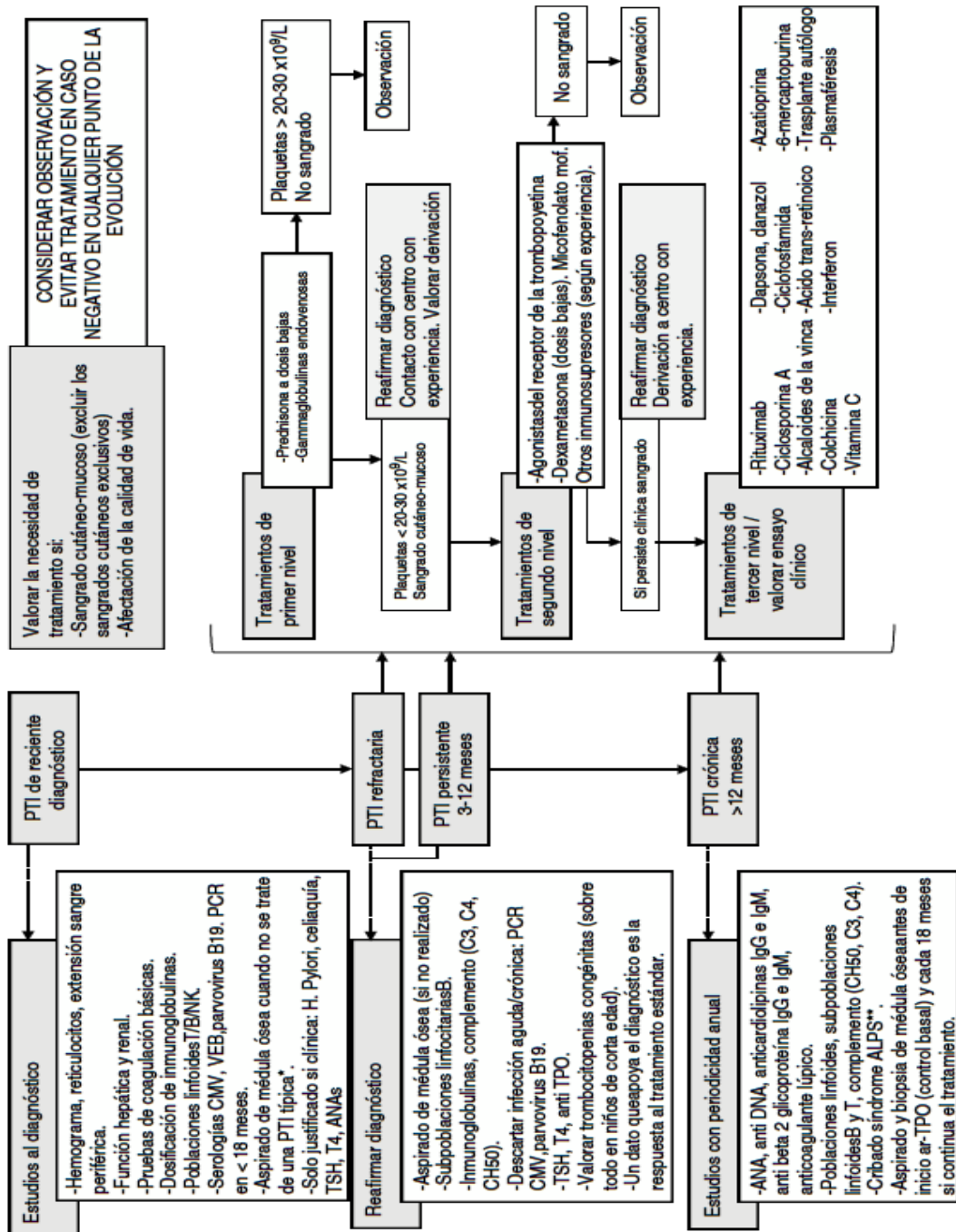
PTI Iraunkorra eta Kronikoaren tratamendua.



Iturria: Monteagudo E, Fernández-Delgado R, Sastre A et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI-2010). Anales de Pediatría. 2011; 74(6): 414.e1-414.e8

## ERANSKINA 3

Esplenektomiarako hautaezina den PTI pazientearen algoritmo diagnostiko eta terapeutikoa.



Iturria: Schifferli A, Holbro A, Chitlur M et al. A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. American Journal of Haematology. 2018; 93(6);751-759