



RELATO DE CASO

Púrpura trombocitopênica após vacina de hepatite B

Thrombocytopenic purpura after hepatitis B vaccine

Renata Maezono¹, Ana Maria de Ulhôa Escobar²

Resumo

Objetivo: Demonstrar caso de Púrpura trombocitopênica idiopática após vacina de hepatite B e alertar para esta possível relação quando outras causas forem descartadas.

Métodos: Descrição de caso de paciente de 1 mês e 16 dias de vida, que apresentou quadro de petéquias e equimoses há uma semana da entrada no pronto socorro do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Outras causas além da vacina contra Hepatite B, recebida um mês antes do quadro hemorrágico, foram descartadas através da história e exames laboratoriais. Foi feita uma revisão da literatura sobre PTI, onde se observaram relatos de casos da doença relacionados com a administração da vacina de Hepatite B.

Resultado: A vacina de Hepatite B foi considerada a provável causa. A criança foi tratada com imunoglobulina endovenosa, melhorando da plaquetopenia após três dias, permanecendo assintomática durante um mês de seguimento.

Conclusão: A púrpura trombocitopênica idiopática após vacina de hepatite B é um evento raro, cuja relação causal é difícil de ser comprovada. O diagnóstico é baseado na exclusão de outras possíveis causas, mas neste caso, a hipótese pode ser considerada uma vez que novos casos estão sendo relatados na literatura.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(5): 395-398: púrpura trombocitopênica, trombocitopenia, vacinas.

Introdução

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é uma doença de provável etiologia autoimune, que acomete crianças e adultos em uma incidência estimada de 10-125 por 1.000.000 de pessoas por ano¹. É definida como uma

Abstract

Objective: To demonstrate a case of idiopathic thrombocytopenic purpura after hepatitis B vaccine and draw attention to this possible relation when other causes have been excluded.

Methods: Description of a case of a patient who was 1 month and 16 days old and presented petechiae and ecchymoses one week before she entered the Emergency Room of the Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Other causes beyond Hepatitis B vaccine, received one month before the hemorrhagic state, were ruled out with the history and laboratory exams. A review of the literature about PTI revealed case reports of the disease connected with Hepatitis B vaccine administration.

Results: The vaccine was considered the probable cause. The child was treated with intravenous immunoglobulin, improving from thrombocytopenia after three days, and remaining without symptoms during one month of follow up.

Conclusion: The thrombocytopenic purpura after hepatitis B vaccine is a rare event whose causal relation is hard to prove. The diagnosis is based on the exclusion of other possible causes, but in this case, the hypothesis may be considered since new cases are being reported in the literature.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(5): 395-398: thrombocytopenic purpura, thrombocytopenia, vaccines.

trombocitopenia isolada com nenhuma outra condição clínica associada, ou outras causas de trombocitopenia (infecção por HIV, lúpus eritematoso sistêmico, doenças linfoproliferativas, mielodisplasias e trombocitopenias induzidas por drogas)². Atinge principalmente crianças, nas quais o pico de acometimento é entre 2 e 4 anos de idade, acometendo meninos e meninas na mesma proporção².

A PTI manifesta-se por sangramento mucoso e dérmico, sendo que hemorragias graves, como as intracranianas, ocorrem em apenas 0,5% a 1% dos casos³. Em cerca de 85%

1. Residente de Pediatria. Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. Chefe do Pronto Socorro de Pediatria. Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

dos casos a evolução é benigna e auto-limitada, com recuperação espontânea e completa em até 6 meses³.

O diagnóstico é baseado na história, no exame físico e na exclusão das causas de trombocitopenia. Ocorre geralmente após episódio de infecção viral, mas já foram relatados casos de PTI que se manifestaram após vacinas como a tríplice viral (Sarampo, Rubéola e Caxumba)^{4,5} e contra Hepatite B⁶⁻⁹.

A vacina contra Hepatite B é geralmente bem tolerada, com poucos efeitos colaterais, mas vários casos de trombocitopenia após a vacina recombinante foram descritos na literatura⁶⁻⁹.

Atualmente, em São Paulo, a vacina contra Hepatite B está sendo aplicada em todas as crianças ao nascimento e após 1 e 6 meses. Em julho de 1999 observamos outro provável caso de PTI após vacina de Hepatite B em uma criança de 1 mês e 16 dias de vida.

Relato de Caso

L.A.M.S., sexo feminino, nascida a termo em 04.06.1999, parto cesárea, peso 2920g. Pré-natal sem patologias, com sorologias (HIV, Toxoplasmose, Rubéola e Sífilis) negativas.

Com 12 dias de vida tomou a primeira dose da vacina contra Hepatite B.

A mãe referiu aparecimento de "brotoejas" em face aos 15 dias de vida, que melhoraram com hidrocortisona tópico.

Foi vacinada com BCG, primeira dose para *Haemophilus influenzae* e a segunda dose contra Hepatite B com 1 mês e 15 dias de vida.

Deu entrada no pronto-socorro do Hospital das Clínicas em 20.07.1999, com 1 mês e 16 dias de idade, com queixas de petéquias em face, mãos e pés, e equimose em coxas, havia uma semana. Negava febre ou infecções prévias.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, com petéquias pelo corpo e em palato. O fígado encontrava-se a 1,5 cm do rebordo costal direito e o baço era impalpável. Não foram encontradas outras alterações.

Os exames laboratoriais indicaram inicialmente pancitopenia, além de coagulograma normal, e sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola e citomegalovírus negativas (Tabela 1). Foi solicitado um mielograma, que revelou o seguinte:

– séries granulocítica, vermelha e linfo-mono-plasmocitária normocelulares e normomaturativas;

– série megacariocítica normocelular, com plaquetopoi-ese diminuída, observando-se predominantemente megacariócitos granulares acidófilos sem plaquetas (sugestivo de púrpura trombocitopênica idiopática). Como as plaquetas haviam caído para 12.000/mm³, foi iniciado tratamento com imunoglobulina endovenosa na dose de 400mg/kg/dose, a qual foi mantida por 5 dias.

Dois dias após o início do tratamento evoluiu com melhora da plaquetopenia: 311.000/mm³ plaquetas.

A criança recebeu alta após 5 dias de tratamento, com 780.000 plaquetas por mm³. Foi reavaliada após um mês, mantendo plaquetas de 620.000/mm³.

Tabela 1 - Exames laboratoriais durante a internação hospitalar e alterações após administração de imunoglobulina endovenosa

	20/07	21/07	22/07	23/07	25/07	28/07
Hb (g/dl)	10,6	11,1	10,3		10,7	9,8
Ht (%)	31,3	31	30		30	28
Leucócitos	4.300	3.800	6.500	MIELO +	9.200	9.400
Plaquetas (mm³)	24.000	21.000	12.000	Imunoglobulina EV	311.000	780.000
TP		10/INR: 0,9				
TTPA		27,5/IR: 1,0				
Sorologias		negativas				

Discussão

Uma relação causal entre a vacina de Hepatite B e a PTI é difícil de ser comprovada. A trombocitopenia pós-vacinal continua sendo um diagnóstico de exclusão, quando outras possíveis causas de trombocitopenia são descartadas, e o tempo de latência entre a vacina e o aparecimento dos sintomas sugere esta relação.

Na literatura, foram relatados diversos casos de trombocitopenia pós-vacinal. Em 1994, Poullin e Gabriel⁶ descreveram 2 casos de PTI em duas jovens mulheres, de 21 anos e de 15 anos, que desenvolveram a doença após a 2ª e a 3ª dose da vacina recombinante contra hepatite B, com período de latência de 4 e 3 semanas respectivamente. Ambas sem história de infecção prévia e a utilização de medicamentos.

Em 1995, Meyboom *et al.*⁷ reportaram 28 casos de trombocitopenia após vacina de hepatite B (recombinante e não-recombinante), dos quais somente 8 mostraram possível relação com a vacina. O tempo de latência variou de alguns dias até 2 meses.

Recentemente, em 1998, mais dois artigos sobre PTI após vacinação contra Hepatite B foram publicados. Ronchi *et al.*⁸ relataram 3 casos de PTI após a 1ª dose da vacina recombinante contra Hepatite B em crianças abaixo de 6 meses de idade, nas quais o período de latência variou de 1 a 4 semanas. Neau *et al.*⁹ demonstraram sete casos (quatro homens e três mulheres) que desenvolveram trombocitopenia, em média, sete semanas após terem recebido a vacina recombinante de Hepatite B.

Neste caso, não havia história de infecção prévia e de uso de drogas. As sorologias da mãe e da criança estavam negativas. A criança desenvolveu petéquias um mês após ter recebido a 1ª dose da vacina contra Hepatite B. No exame de admissão a pancitopenia poderia sugerir outras patologias como leucose ou aplasia de medula. O mielograma realizado demonstrou hematopoiese normal e aumento de megacariócitos, sugerindo o diagnóstico de PTI. Não foi realizado teste de anticorpos anti-plaquetas, o qual é considerado desnecessário por alguns autores no diagnóstico de PTI^{1,2}. No 3º dia de internação, as plaquetas haviam caído para 12.000/mm³, sendo, então, indicado tratamento com imunoglobulina endovenosa. O que se observa na literatura é um consenso em tratar crianças com plaquetas abaixo de 20.000/mm³, para prevenir sangramentos graves como o intra-craniano^{3,10}. Tanto o corticosteróide quanto a imunoglobulina diminuem o tempo de plaquetopenia¹⁰⁻¹². Alguns autores, como Davis e Raffles¹³, administram imunoglobulina endovenosa em contagem de plaquetas <20.000/mm³, mesmo em crianças com poucos sintomas, pois acreditam que os efeitos colaterais da imunoglobulina são poucos em relação aos riscos de hemorragias graves pela

plaquetopenia. O tratamento com imunoglobulina melhora a plaquetopenia em 2 dias na média, variando de 1 a 34 dias¹⁰. Após 2 dias de tratamento, as plaquetas já estavam em 311.000/mm³. Esta boa resposta ao tratamento com imunoglobulina endovenosa também sugere o diagnóstico de PTI¹⁴.

Após 1 mês, a criança foi reavaliada, mantendo-se assintomática. Apenas 3 a 5% dos casos tornam-se crônicos, sendo a maioria crianças com mais de 7 anos de idade, e raramente em PTI pós-infecciosa.³

Trata-se, provavelmente, de mais um caso de PTI induzido pela vacina de Hepatite B. Os efeitos colaterais após a vacina de Hepatite B são estimados em 1 caso para 100.000 doses administradas⁹. A vacina de Hepatite B tem uma boa eficácia, e seus efeitos adversos, inclusive a PTI, não devem colocar sua utilização em questão.

Referências bibliográficas:

1. James NG, Steven HW, Gary ER. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a guideline for diagnosis and management of children and adults. *Ann Med* 1998; 30:38-44.
2. James NG. Diagnosis, clinical course, and management of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Current Opinion in Hematology* 1996; 3:335-340.
3. Imbach P, Kuhne T. Immune thrombocytopenic purpura ITP. *Vox Sang* 1998;74 Suppl 2: 309-14.
4. Nieminen U, Peltola H, Syrjäälä MT, Mäkiperna A, KeKomäki R. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatr* 1993; 82:267-70.
5. Jonville-Béra AP, Autret E, Galy-Eyraud C, Hessel L. Thrombocytopenic purpura after measles, mumps and rubella vaccination: a retrospective survey by the French Regional Pharmacovigilance Centres and Pasteur-Mérieux Sérums et Vaccins. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 44-48.
6. Poullin P, Gabriel B. Thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine. *The Lancet* 1994; 334: 1293.
7. Meyboom RHB, Fucik H, Edwards IR. Thrombocytopenia reported in association with hepatitis B and A vaccines. *Lancet* 1995; 345: 1638.
8. Ronchi F, Cecchi P, Falcioni F, Marsciani A, Minak G, Muratori G *et al.* Thrombocytopenic purpura as adverse reaction to recombinant hepatitis B vaccine. *Arch Dis Child* 1998; 78: 273-4.
9. Neau D, Bonnet F, Michaud M, Perel Y, Longy-Boursier M, Ragnaud JM *et al.* Immune thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine: Retrospective study of seven cases. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 115-8.
10. Sadowitz D, Souid AK, Terndrup TE. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: Recognition and management. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12: 222-7.

11. Kühne E, Elinder G, Blanchette VS, Garvey B. Current management issues of childhood and adult immune thrombocytopenic purpura (IPT). *Acta Paediatr Suppl* 1998; 424: 75-81.
12. Richard AH, James NG, Robert M, Pankaj G. Workshop on Autoimmune (Idiopathic) thrombocytopenic purpura: pathogenesis and new approaches to therapy. *Am J. Hematol* 1998; 58: 231-4.
13. Davis HP, Raffles A. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1997; 350:1252-3.
14. Karpatkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1997; 349: 1531-6.

Endereço para correspondência:

Dra. Renata Maezono
Rua Bela Cintra 884 – Apto. 83
CEP 01415-000 – São Paulo - SP
Tel/Fax: (11) 256.2849