



Sangrado oral espontáneo en niños con neoplasias malignas: Su relación con la trombocitopenia¹

Manuel Antonio Gordón-Núñez,* Simone Souza Lobão Veras Barros,* María Zélia Fernández,§ Leão Pereira Pinto^{||}

RESUMEN

Diversos estudios han demostrado la asociación de trombocitopenia con la ocurrencia de sangrado en pacientes con neoplasias malignas, estados de inmunosupresión o el uso de medicamentos. En el presente estudio se evaluó la ocurrencia de sangrado oral espontáneo en 40 niños con neoplasias malignas y si existía relación entre esta complicación estomatológica con el tipo de neoplasia, tratamiento y el conteo plaquetario. Dos niños con leucemia linfoblástica aguda y 4 con leucemia mielooblástica aguda desarrollaron conjuntamente 10 episodios de sangrado oral espontáneo, principalmente en la gingiva, coincidiendo la mayoría de éstos con periodos de trombocitopenia. El test exacto de Fisher no mostró diferencia estadísticamente significativa en la ocurrencia de sangrado oral espontáneo entre los niños con neoplasias sistémicas y aquéllos con tumores sólidos ($p = 0.067$); sin embargo, estadísticamente, los niños con neoplasias sistémicas y con trombocitopenia tuvieron mayor riesgo de presentar esa complicación (OR = 10.93 y OR = 8.077 respectivamente). El sangrado coincidió con el uso acentuado de metotrexato y la citarabina. Concluimos que el riesgo de sangrado oral espontáneo en niños con neoplasias malignas es alto, sobre todo en aquéllos acometidos por neoplasias sistémicas. Por otro lado, la presencia de sangrado oral espontáneo puede ser considerada como un indicio precoz de trombocitopenia severa en esos pacientes.

Palabras clave: Neoplasias sistémicas, tumores sólidos, trombocitopenia, sangrado oral espontáneo.

Key words: Systemic neoplasm, solid tumours, thrombocytopenia, spontaneous oral bleeding.

ABSTRACT

Several studies have demonstrated the association of thrombocytopenia with the occurrence of bleeding in patients with malignant neoplasm, immunosuppressive states or the use of anticoagulant medicine. In this paper we evaluated the occurrence of spontaneous bleeding in 40 children with malignant neoplasm and its relation between this disease verifying its relation to this oral complication, the type of neoplasm, treatment and platelet counts. Two children with acute lymphoblastic leukemia and 4 with acute myelogenous leukemia developed 10 episodes of spontaneous oral bleeding, mainly in gingival areas, coinciding most of them with thrombocytopenic states. The Fisher's exact test does not show significant difference in the occurrence of spontaneous oral bleeding between children with systemic neoplasm and solid tumours ($p = 0.067$); nevertheless, statistically, children with systemic neoplasm and thrombocytopenia had a higher risk of presenting this complication (OR = 10.93 and OR = 8.077 respectively). The bleeding coincided with the use of methotrexate and cytarabine. It was concluded that the risk of spontaneous oral bleeding in children with malignant neoplasm is higher, mainly in children with systemic neoplasm. On the other hand, the occurrence of spontaneous oral bleeding can be considered as an early sign of thrombocytopenia in these patients.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia es una condición caracterizada por la reducción del número de plaquetas en la sangre. Las neoplasias malignas y estados de inmunosupresión, así como el uso de ciertas drogas, pueden causar trombocitopenia severa, la cual, generalmente predispone a sangrados orales. Además de eso, los pacientes inmunosuprimidos pueden sufrir, entre otras alteraciones, coagulación intravascular diseminada (CIVD), condición que también los coloca en riesgo de sufrir sangrados en la mucosa oral.¹⁻⁵

Lockhart y Sonis¹ reportaron 3 casos de pacientes en tratamiento antineoplásico que desarrollaron diversas complicaciones estomatológicas, entre las cuales se destacaban la mucositis, crecimientos y sangrados

¹ Estudio financiado por la Coordinación de Perfeccionamiento del Personal de Enseñanza Superior-CAPEs, Brasil.

* Alumno de Doctorado en Patología Oral – DOD/UFRN.

§ Pediatra y Hematóloga Clínica – Prof. de la Facultad de Medicina – UFRN.

^{||} Dr. Prof. Titular del Programa de Posgrado en Patología Oral – DOD/UFRN.

ABREVIATURAS

ARA-C: Citarabina

CIVD: Coagulación intravascular diseminada

COHI: Centro de Oncología y Hematología

HVS: Hospital Infantil Varela Santiago de Natal/RN, Brasil

IC (95%): Intervalo de confianza a 95%

LMA: Leucemia mieloblástica aguda

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

MTX: Metotrexato

NIH: National Institute of Health (USA)

RR: Riesgo relativo

SOE: Sangrado oral espontáneo

gingivales, estando estos últimos asociados a periodos de trombocitopenia, llevando a los autores a sugerir que las alteraciones en la mucosa oral pueden representar un reflejo de los efectos colaterales de la quimioterapia sobre la médula ósea.

Según Fonseca³ se sabe que pacientes en tratamiento antineoplásico con conteos plaquetarios en torno de 50,000 céls/mm³ exhiben un alto riesgo de sangrado oral, siendo que, la presencia de alteraciones en la coagulación y de la calidad de las plaquetas, asociadas con enfermedades de base o droga inducidas, pueden causar sangrados prolongados, a pesar de que los conteos plaquetarios no estén muy bajos.

Hou, Huang y Tsai⁶ consideraron conteos plaquetarios entre 25,000 céls/mm³ y 60,000 céls/mm³, como factor de alto riesgo para la ocurrencia de sangrados orales espontáneos (SOEs), una vez que, de 230 pacientes por ellos evaluados, 83 (36.1%) presentaron sangrado gingival y de éstos, 66 casos ocurrieron con conteos plaquetarios menores de 60,000 céls/mm³. Basados en esos resultados, los autores sugirieron que el sangrado gingival puede ser considerado como una señal primaria de trombocitopenia significativa en pacientes con leucemia.

Teniendo en consideración el riesgo de sangrado oral espontáneo (SOE) que los pacientes pediátricos con neoplasias malignas pueden presentar como consecuencia del propio cuadro patológico, o como efecto del tratamiento antineoplásico instituido, este estudio evaluó clínicamente la ocurrencia de SOE en niños de 2 a 15 años de edad y verificó si existía relación entre esta complicación estomatológica con el tipo de neoplasia maligna, tratamiento y el conteo plaquetario.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal en una muestra constituida de 40 niños, sin distinción por sexo ni raza bajo tratamiento para neoplasias malignas en el Centro de Oncología y Hematología Infantil (COHI) del Hospital Infantil Varela Santiago (HIVS) en Natal/RN – Brasil.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente dos veces por semana por un único observador durante un periodo de 8 meses, siendo anotada la presencia de sangrado oral sin causa clínicamente definida. De los expedientes clínicos de cada paciente, semanalmente, durante un periodo de 8 meses fueron anotadas informaciones referentes al sexo, edad, tipo de neoplasia y resultados de los exámenes hematológicos con respecto al conteo plaquetario. Valores menores que 100,000 céls/mm³ fueron considerados factor de riesgo para la ocurrencia de SOE.

Debido a que en la distribución de los datos fueron verificados valores inferiores a 5, fue utilizado para el análisis estadístico el test exacto de Fisher a un nivel de significancia de 5%, buscando verificar en nivel de significancia de asociación entre las variables. Debido al tamaño relativamente pequeño de la muestra el *Odds Ratio* (OR) fue utilizado para determinar la magnitud de asociación entre el sangrado, tipo de neoplasia y trombocitopenia.

Los padres y/o responsables por los niños fueron informados sobre los objetivos y metodología del estudio, permitiendo la participación de los mismos mediante la firma de un término de consentimiento libre y esclarecido. El estudio fue debidamente analizado y aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de la UFRN y del HIVS.

RESULTADOS

En la muestra evaluada (n = 40) 15 pacientes correspondieron al sexo femenino (37.50%) y 25 al masculino (62.50%). Veinticinco (62.5%) eran portadores de neoplasias sistémicas y 15 (37.5%) de tumores sólidos.

En la muestra evaluada fueron registrados en media 9 conteos plaquetarios por paciente, cuyos valores variaron de 10,000 céls/mm³ a 990,000 céls/mm³ con media de 266,000 céls/mm³. En los niños con neoplasias sistémicas, los valores plaquetarios variaron de 10,000 a 890,000 céls/mm³ con media de 131,000 céls/mm³. Tales conteos fueron de 14.000 a 990.000 céls/mm³ en los niños con tumores sólidos, con media de 375,000 céls/mm³.

Veintidós niños presentaron conjuntamente 290 conteos plaquetarios con valores mayores que 100,000 céls/mm³, variando de 102,000 a 990,000 céls/mm³ y media de 330,189 céls/mm³, de los cuales, 165 (56.9%) ocurrieron en niños con neoplasias sistémicas con valores de 102,000 a 890,000 céls/mm³ y media de 293,981 céls/mm³ y 125 (43.1%) en niños con tumores sólidos con valores de 115,000 a 990,000 céls/mm³ y media de 377,984 céls/mm³.

Del total de la muestra, 69 episodios de trombocitopenia considerados de riesgo para la ocurrencia de SOE (< 100,000 céls/mm³) fueron constatados conjuntamente en 18 (45%) niños, cuyos valores oscilaban entre 10,000 y 99,000 céls/mm³ con media de 53,304 céls/mm³. De éstos, 67 (97.1%) ocurrieron distribuidos en 17 (94.4%) niños con neoplasias sistémicas, cuyos valores variaron de 10,000 a 99,000 céls/mm³ con media de 53,000 céls/mm³, los otros dos episodios (2.9%) ocurrieron en dos niños (5.6%) con tumores sólidos cuyos conteos plaquetarios fueron de 26,000 y 61,000 céls/mm³ respectivamente, con media de 43,500 céls/mm³.

Cuadro I. Distribución de los casos de sangrado oral espontáneo en la muestra evaluada según la edad, sexo, tipo de neoplasia, localización del SOE y conteo plaquetario, Natal / RN – 2005.

Caso	Edad	Sexo	Neoplasia	Localización del SOE	Conteo plaquetario
2	10 a	F	LLA	Gingiva de los dientes 52, 51, 61 y 62	473,000 céls/mm ³
2	10 a	F	LLA	Gingiva de los dientes 12 y 13	23,000 céls/mm ³
4	02 a	M	LMA	Gingiva de los dientes 53, 54 y 55	28,000 céls/mm ³
17	10 a	F	LMA	Gingiva de los dientes 64, 65 y 26	26,000 céls/mm ³
18	09 a	F	LMA	Gingiva de los dientes 36 y 37	46,000 céls/mm ³
18	09 a	F	LMA	Gingiva de los dientes 35 y 36	83,000 céls/mm ³
22	07 a	F	LMA	Gingiva de los dientes 74 y 75	25,000 céls/mm ³
22	07 a	F	LMA	Paladar duro gingiva adherida de los molares superiores izquierdos	40,000 céls/mm ³
22	07 a	F	LMA	Gingiva de los dientes 64 y 65	32,000 céls/mm ³
23	11 a	F	LLA	Gingiva de la región anterior de la mandíbula	99,000 céls/mm ³

Fuente: Centro de Oncología y Hematología Infantil del HIVS.

Cuadro II. Frecuencia, valor de p, *Odds ratio* (OR) e intervalo de confianza de los niños con sangrado oral espontáneo. NATAL/RN –2005.

Neoplasia	Presente		Ausente		Total		p	OR	IC (95%)
	n	%	n	%	n	%			
Neoplasias sistémicas	6	24.0	19	76.0	25	62.5	0.067	10.93	0.53 – 198.12
Tumores sólidos	0	0	15	100	15	37.5			
Total	6	15.0	34	85.0	40	100			

Fuente: Centro de Oncología y Hematología Infantil del HIVS.

Cuadro III. Relación entre el conteo plaquetario (céls/mm³) y el sangrado oral espontáneo, Natal RN –2005.

Nº de plaquetas	Presente		Ausente		Total		p	OR	IC (95%)
	n	%	n	%	n	%			
< 100,000 céls/mm ³	5	83.3	13	38.2	18	55	0.07	8.077	0.846 – 77.113
> 100,000 céls/mm ³	1	16.7	21	61.8	22	45			
Total	6	15.0	34	85.0	40	100			

Fuente: Centro de Oncología y Hematología Infantil del HIVS.

El *cuadro I* muestra la distribución de los niños que presentaron SOE, 6 niños (15%), siendo 5 del sexo femenino y 1 del masculino, con edades variando de 2 a 11 años y media de 8.1 años, todos bajo tratamiento para neoplasias sistémicas (2 LLA y 4 LMA) desarrollaron conjuntamente 10 episodios de SOE, de los cuales, 9 ocurrieron en gingiva y 1 en paladar duro. Nueve de esos episodios de SOE coincidieron con periodos en que los conteos plaquetarios fueron menores que 100,000 céls/mm³. Sólo una

niña de 10 años presentó SOE con conteo plaquetario de 473,000 céls/mm³ (*Cuadro I*). El test exacto de Fisher no mostró asociación estadísticamente significativa en la ocurrencia de SOE entre los niños con neoplasias sistémicas y aquéllos con tumores sólidos ($p = 0.067$); sin embargo, fue observado que los niños con neoplasias sistémicas tuvieron mayor riesgo de presentar esa complicación estomatológica que los afectados por tumores sólidos (OR = 10.93) (*Cuadro II*).

El test exacto de Fisher no mostró asociación estadísticamente significativa en la ocurrencia de SOE entre los niños con trombocitopenia menor de 100,000 céls/mm³ y aquéllos con valores mayores que 100,000 céls/mm³ ($p = 0.07$); sin embargo, los niños con trombocitopenia menor que 100,000 céls/mm³ tuvieron mayor riesgo de presentar SOE (OR = 8.077) (*Cuadro III*).

Debido a la diversidad de medicamentos utilizados en los protocolos terapéuticos de la muestra evaluada, los cuales variaban de acuerdo al tipo de neoplasia y/o en función del cuadro clínico de los pacientes, no fue posible establecer una relación estadística entre el uso de medicamentos y la ocurrencia de SOE, sin embargo, en los datos descriptivos fue posible observar que los 3 episodios de SOE que presentaron conjuntamente los 2 pacientes con LLA, ocurrieron durante la fase de inducción de la quimioterapia, en la cual, las drogas administradas en mayor concentración fueron el metotrexato (MTX) y la citarabina (ARA-C). Por otro lado, en los 4 niños con LMA, los 4 episodios de SOE que desarrollaron conjuntamente, ocurrieron en la fase de inducción y 2 en la fase de manutención de la quimioterapia, siendo en todos esos casos el ARA-C la droga más administrada.

DISCUSIÓN

La trombocitopenia o plaquetopenia es una condición caracterizada por la reducción del número de plaquetas en la sangre. Las neoplasias malignas y estados de inmunosupresión, así como el uso de ciertas drogas, pueden causar cuadros severos de esta alteración hematológica, la cual, generalmente predispone a sangrados orales.^{2,3,5}

El sangrado, decurrente de la plaquetopenia, y en algunos casos de disturbios de la coagulación (CIVD), ocurre en forma de petequias, equimosis, sangrado gingival, epistaxis o cualquier otro tipo de sangrado.⁴

Como fue evidenciado en el análisis estadístico a través del test exacto de Fisher no fue observada asociación entre la ocurrencia de SOE y el tipo de neoplasia, sin embargo, creemos que esos resultados pueden estar relacionados con el tamaño reducido de la muestra evaluada, lo cual es evidente al observarse el intervalo de confianza extremadamente amplio (*Cuadro II*). A pesar de esa falta de asociación estadística, se observó la ocurrencia predominante de SOE en niños con neoplasias sistémicas (OR = 10.93). Estos resultados coinciden con lo que se menciona en la literatura, ya que esta complicación estomatológica generalmente ocurre en pacientes con neoplasias sistémicas, principalmente en aquéllos con leucemias.^{2,3,5,7}

Con relación a lo antes mencionado, la literatura resalta que la predominancia de alteraciones estomatológicas en pacientes con neoplasias sistémicas puede ser asociado al hecho de que la quimioterapia constituye la modalidad de tratamiento más frecuente en esos casos, principalmente en las leucemias, y es bien conocida la acción mielosupresiva, inmunosupresiva y citotóxica de los quimioterápicos.⁸

En la muestra evaluada, seis (15%) niños presentaron conjuntamente 10 episodios de SOE, estando todos bajo tratamiento para neoplasias sistémicas (4 LMA y 2 LLA). Fue detectado que 90% de los episodios de esa complicación estomatológica coincidieron con periodos en que los niños presentaban conteos plaquetarios menores que 100,000 céls/mm³. Siete episodios (77.8%) ocurrieron con conteos plaquetarios entre 23,000 y 46,000 céls/mm³, en dos episodios (22.2%) los conteos estaban entre 50,000 y 100,000 céls/mm³, sin embargo, una niña (10%) mostró sangrado con conteo plaquetario de 473,000 céls/mm³. El análisis estadístico de esos datos no mostró asociación entre la presencia de SOE y la trombocitopenia, al igual que en el caso de la falta de asociación de esta complicación estomatológica con relación al tipo de neoplasia, creemos que el tamaño reducido de la muestra influyó significativamente ese resultado, sin embargo se observó que los pacientes con trombocitopenia menor que 100,000 céls/mm³ exhibieron un mayor riesgo de ocurrencia de SOE que aquéllos con valores plaquetarios no considerados de riesgo.

Estos resultados coinciden con los obtenidos por Hou, Huang y Tsai,⁶ que consideraron conteos plaquetarios entre 25,000 céls/mm³ y 60,000 céls/mm³ como factor de riesgo para la ocurrencia de sangrado oral. Estos autores observaron que de 83 casos de esta complicación estomatológica por ellos evaluados, 66 ocurrieron en asociación a conteos plaquetarios menores que 60,000 céls/mm³.

Vale resaltar que, según Fonseca³ y McKenna⁹ otros factores además de la trombocitopenia deben ser considerados con relación al SOE, tales como, alteraciones cualitativas de las plaquetas o de la coagulación, defectos en el desarrollo de las plaquetas como resultado de la extensa infiltración de células leucémicas en la médula ósea¹⁰ entre otros. Probablemente, algunas de esas alteraciones podrían haber promovido el SOE en algunos de los niños evaluados, principalmente en la niña que presentó conteo plaquetario de 473,000 céls/mm³ o sea, no considerada de riesgo, sin embargo, mayores estudios serían necesarios para determinar la verdadera causa de esa complicación estomatológica en la muestra analizada. Además de lo antes citado, es importante mencionar algunas alteraciones que pueden

ocurrir en asociación a ciertos tipos de leucemias, tales como la hipofibrinogemia, la cual, en su patogénesis incluye la inadecuada síntesis, el consumo excesivo o la destrucción excesiva de factores de la coagulación sanguínea tornando el paciente susceptible a la ocurrencia de sangrados.¹¹

En ese sentido, Driezen et al⁷ verificaron que de los casos de sangrado observados en su estudio, la mayoría estaban relacionados a la presencia de trombocitopenia, sin embargo, otras alteraciones hematológicas fueron constatadas en asociación a esta complicación estomatológica, tales como CIVD, hipofibrinogenemia y deficiencia de vitamina K.

De los 10 casos de SOE aquí observados, 9 (90%) ocurrieron en gingiva y 1 (10%) en paladar duro, concordando con los datos de la literatura sobre el local más frecuente de esta complicación en la cavidad oral, una vez que la gingiva es la región anatómica oral más afectada por sangrado en pacientes bajo tratamiento para neoplasias malignas, pudiendo además presentarse en otros locales del organismo en forma de petequias, equimosis o epistaxis.⁴ Driezen et al⁷ detectaron en su estudio que de 1,500 pacientes con leucemias, 204 presentaron sangrado oral como consecuencia de diversas causas, afectando los labios, lengua y gingiva.

Relacionando la presencia de SOE con la fase de tratamiento de los pacientes fue posible observar que la mayoría de los casos ocurrieron durante las fases de inducción de la quimioterapia, donde las drogas administradas en mayor concentración eran el metotrexato (MTX) y la citarabina (ARA-C), quimioterápicos conocidos por ser potencialmente inductores de depleción de las células hematológicas.^{1,7}

Según Lockhart y Sonis¹ la cavidad oral aparentemente manifiesta los efectos sistémicos de la quimioterapia en una de tres formas: primero, las células de la mucosa oral, al igual que las células tronco de la médula ósea, pueden manifestar los efectos citotóxicos directos de los quimioterápicos; segundo, consecuencias de la mielosupresión pueden expresarse en la cavidad bucal; y tercero, la presencia de infecciones oportunistas orales pueden indicar el *status* general del sistema inmunológico del paciente.

En este estudio, los episodios de SOE observados no fueron de gran magnitud y afortunadamente tuvieron carácter autolimitante, no siendo necesaria la adopción de medidas terapéuticas locales para controlarlos, sin embargo, es relatado en la literatura que maniobras locales como la compresión del área sangrante con gasa, hielo o la aplicación de agentes hemostáticos tópicos como la trombina, colágeno microfibrilar y la epinefrina, entre otras, pueden ser importantes para el control de pequeños sangrados. Por otro lado,

en el caso de sangrados severos, además de las maniobras antes citadas, generalmente es necesario realizar transfusiones de plaquetas.³

CONCLUSIÓN

Basados en los resultados de este estudio concluimos que niños bajo tratamiento para neoplasias malignas tienen un riesgo de SOE, sobre todo los acometidos por neoplasias sistémicas. Por otro lado, la relación de los bajos conteos plaquetarios con el SOE verificada en nuestra muestra y en la mayoría de los estudios de la literatura refuerza la idea de que la presencia de esa complicación estomatológica puede ser considerada como un indicio precoz de trombocitopenia severa en esos pacientes.

REFERENCIAS

1. Lockhart PB, Sonis ST. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet count in patients receiving cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 48(1): 21-8.
2. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Oral complications of cancer therapies: diagnosis, preventions, and treatment. *JADA* 1989; 119: 231-241.
3. Fonseca MA. Pediatric bone marrow transplantation: Oral complications and recommendations for care. *Pediatric Dentistry* 1998; 20(7): 386-94.
4. Villela LP, Wisintainer SC. Protocolo de leucemias agudas de adulto. *Revista Técnico-Científica do Grupo Hospitalar Conceição* 2001; 14(1/2): 19-22.
5. Cancer net: Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation. Supportive care – Health professionals. [site de la internet] Disponible: <<http://www.cancer.net/nci.nih.gov>>. Accedido: 06/03/2005.
6. Hou GL, Huang JS, Tsai CC. Analysis of oral manifestations of leukemia: a retrospective study. *Oral Diseases* 1997; 3(1): 31-8.
7. Driezen S, McCredie K, Bodey GP, Keating MJ. Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1986; 62(6): 650-53.
8. Driezen S, Bodey GP, Valdivieso M. Chemotherapy-associated oral infections in adults with solid tumors. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 1983; 55: 113-20.
9. McKenna SJ. Leukemia. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89(2): 137-39.
10. Rosner F, Valmont I, Kozinn P, Caroline L. Leukocyte function in patients with leukemia. *Cancer* 1970; 25(4): 835-842.
11. Rand JJ, Moloney WC, Sise HS. Coagulation defects in acute promyelocytic leukemia. *Arc Intern Med* 1969; 123: 39-47.

Dirección para correspondencia:
Manuel Antonio Gordón-Núñez

Universidade Federal do
Rio Grande do Norte – UFRN
Departamento de Odontologia
Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral
Av. Senador Salgado Filho, 1787 - Lagoa Nova
CEP: 5905600 Natal - RN
Tel/Fax: (55) (84)215-4138
E-mail: gordonnunez@patologiaoral.com.br