

Trombocitopenias Autoinmunes

Mary-Carmen Amigo C.
Coordinadora de Reumatología,
Centro Médico ABC,
Ciudad de México, México

Si bien el término púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) se utilizó por mucho tiempo, a la luz de los conocimientos actuales no puede seguir considerándose idiopática. La patogénesis es compleja y no se conoce en su totalidad; sin embargo, se han demostrado anticuerpos contra múltiples antígenos plaquetarios que conducen a una disminución en la supervivencia plaquetaria, así como a producción plaquetaria deficiente. Además, muchos pacientes no tienen púrpura al tiempo del diagnóstico. Por lo anterior, la abreviación "PTI" permanece igual, pero se refiere a trombocitopenia inmune.

En la actualidad, la PTI se define como una cuenta plaquetaria menor a $100 \times 10^9/L$ sin evidencia de leucopenia o anemia. Este punto de corte es nuevo, ya que en el pasado se consideraba PTI cuando la cuenta plaquetaria era menor a $150 \times 10^9/L$.

Un grupo de estudio internacional ha dividido a la PTI en dos categorías diagnósticas mayores:

- a) PTI primaria, que comprende la mayoría de los casos, y se encuentran ausentes otras condiciones asociadas con trombocitopenia.
- b) PTI secundaria a:
 - 1) agentes infecciosos (HCV, HIV, *Helicobacter pylori*)
 - 2) padecimientos autoinmunes (LEG, SAF, inmunodeficiencia común variable)
 - 3) enfermedades linfoproliferativas (Wiskott-Aldrich, LLC)
 - 4) medicamentos (quinina, trimetoprim-sulfametoxazol).

Se han establecido las siguientes categorías diagnósticas para facilitar las decisiones terapéuticas:

PTI de reciente diagnóstico: Dg en los tres meses previos
PTI persistente: Dg tres-12 meses previos, sin remisión espontánea y sin respuesta completa al suspender el tratamiento

PTI crónica: duración mayor a 12 meses

PTI grave: presenta sangrado en el momento del Dg o presenta nuevos síntomas hemorrágicos que requieren tratamiento adicional.

Los nuevos estudios epidemiológicos han mostrado que la PTI es frecuente en personas de edad avanzada y tiene preponderancia en el sexo femenino, si bien después de los 60 años la relación entre hombres y mujeres es igual. En este grupo de edad no es necesario el examen de la médula ósea si no hay otras citopenias presentes, y el examen físico y el frotis sanguíneo son consistentes con PTI.

En los niños, la PTI tiene un pico de incidencia entre los cinco-seis años de edad y generalmente sigue a una infección viral, se autolimita y en el 80% de los casos se resuelve espontáneamente en un período de seis meses.

La PTI es un síndrome con una constelación de signos y síntomas:

- a) Petequias: puntilleo hemorrágico que no desaparece con la presión. Esto las distingue de hemangiomas. Tienen a presentarse en manos y pies cuando las cuentas plaquetarias caen debajo de $15 \times 10^9/L$.
- b) Equimosis (púrpura seca): se ven como hematomas
- c) Sangrado en mucosas (púrpura húmeda): afecta la mucosa oral. Puede asociarse a sangrado de tracto gastrointestinal.
- d) Otras manifestaciones de sangrado incluyen epistaxis, sangrado de la cavidad oral y sangrado menstrual abundante.

El sangrado no necesariamente es proporcional a la cuenta plaquetaria. Por ejemplo, en una población de adultos con PTI de reciente inicio y con cuentas plaquetarias menores a $50 \times 10^9/L$, el síntoma de presentación fue hemorragia en 12% y púrpura en 58%. De manera notable, 28% fueron asintomáticos. Esto se ha corroborado en otros estudios en donde la mitad de los pacientes con cuentas plaquetarias entre 30 a $50 \times 10^9/L$ no han tenido síntomas.

La fatiga es un síntoma muy frecuente en pacientes con PTI y es común que los pacientes la relacionen con el grado de trombocitopenia. Sin embargo, rara vez se menciona como parte del cuadro clínico en los estudios sobre el tema.

RIESGO DE TROMBOSIS

Aunque la PTI es primariamente una condición hemorrágica, paradójicamente se asocia a trombosis. Se ha documentado una incidencia de eventos tromboembólicos 1,3 vez mayor en pacientes con PTI que en controles pareados en un estudio llevado a cabo en el Reino Unido. La razón del riesgo aumentado de trombosis no es clara, pero se ha considerado que en algunos pacientes la presencia de anticuerpos antifosfolípidos pueda contribuir a ello.

PATOGÉNESIS

La PTI se caracteriza por una destrucción acelerada de plaquetas y por una disminución en la producción de plaquetas por los megacariocitos en la médula ósea. Éstos son los dos extremos del espectro de la PTI y la mayoría de los pacientes tiene algún grado de ambos procesos.

Destrucción acelerada de plaquetas

En 1951, William Harrington, residente de Hematología en el Barnes-Jewish Hospital en St Louis, Missouri, demostró en un autoexperimento que había un factor en el plasma de pacientes con PTI que destruía las plaquetas. Evans y sus colaboradores sugirieron que ese factor era un anticuerpo antiplaquetario.

Producción deficiente

En los 80 se demostró que los anticuerpos contra antígenos plaquetarios se unían también a megacariocitos en la médula ósea. Los anticuerpos van dirigidos a la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa (receptor de fibrinógeno), la glicoproteína Ib/IX (receptor del factor de Von Willebrand) y la glicoproteína Ia/IIa (receptor de colágeno).

En los últimos años se ha considerado a la PI como una enfermedad con activación incrementada de células T debido a un defecto en las células T reguladoras dentro de la médula ósea.

La trombopoietina (TPO), regulador de la producción de plaquetas, actúa a través del receptor de TPO promoviendo la proliferación, diferenciación y maduración de los megacariocitos y sus precursores. En PTI hay niveles bajos de TPO. Esto ha llevado a la investigación de los nuevos agentes terapéuticos para PTI que inducen la producción de plaquetas.

TRATAMIENTO

Es importante entender la historia natural de la PTI para determinar si se justifican los riesgos de la terapia. Un estudio holandés de seguimiento a 10 años en 134 pacientes con PTI primaria influyó en la opinión general de tratar cuando la cuenta plaquetaria es de $30 \times 10^9/L$ o menor. Un consenso internacional considera que el tratamiento

rara vez está indicado en pacientes con cuentas plaquetarias arriba de $50 \times 10^9/L$ en ausencia de sangrado por disfunción plaquetaria u otro defecto hemostático, trauma o cirugía.

Las Guías del Comité Británico para Estándares en Hematología (Br J Haematol 2003; 120:574) en relación a las cuentas plaquetarias seguras para intervenciones médicas son las siguientes:

Procedimientos dentales	$10 \times 10^9/L$
Extracciones	$30 \times 10^9/L$
Bloqueo regional dental	$30 \times 10^9/L$
Cirugía menor	$50 \times 10^9/L$
Cirugía mayor	$80 \times 10^9/L$
Parto	$20 \times 10^9/L$
Cesárea	$50 \times 10^9/L$
Anestesia epidural	$80 \times 10^9/L$

Tratamientos de Primera Línea

Corticosteroides

IVIG

Anti-Rho(D)

Tratamientos de Segunda Línea

Azatioprina

Ciclosporina A

Ciclofosfamida

Danazol

Dapsona

Mofetil Micofenolato

Rituximab

Esplenectomía

Agonistas del receptor de trombopoietina (Romiplostin,

Eltrombopag)

Alcaloides de la vinca.

Trombocitopenia (TP) en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF)

Un hallazgo consistente en pacientes con SAF es la presencia de trombocitopenia en el 20%-53% de los casos. Algunos autores reportan que la TP es más frecuente en pacientes que tienen SAF asociado a LEG que en SAF primario.

La patogénesis, de acuerdo a diversos investigadores, incluye la unión directa de los aFL a través de B2GP1 a plaquetas activadas. También se ha asociado fuertemente a anticuerpos contra glicoproteínas plaquetarias. La TP asociada a aFL es un hallazgo regular en los modelos animales de SAF. De hecho, un modelo de SAF en ratones (NZW x NXSB) fue propuesto inicialmente como modelo

de PTI, ya que la TP parece ser mediada tanto por anticuerpos antiplaquetarios específicos como por anticuerpos anticardiolipina.

Los criterios de SAF incluyen dentro de las manifestaciones clínicas la trombosis y la morbilidad obstétrica, sin considerar la trombocitopenia, por lo que un paciente con TP y aFL sin otras manifestaciones no se clasifica como SAF. Para algunos autores, esto representa un estado pre-trombótico que precede al SAF.

Pocos estudios han evaluado si la presencia de aFL confiere riesgo de trombosis en PTI. Si bien no todos los estudios han mostrado riesgo, estudios prospectivos a cinco años y a dos y medio años han mostrado que 45% y 25% de pacientes, respectivamente, desarrollaron trombosis. De manera interesante, la presencia de anticoagulante lúpico fue factor de riesgo independiente para trombosis.

El riesgo de trombosis en pacientes con SAF y TP ha

sido poco evaluado, pero se ha mostrado que el 50% de los pacientes en un seguimiento a seis años desarrolló criterios clínicos de SAF, y al igual que lo demostrado en pacientes con PTI, los pacientes que desarrollaron SAF tenían frecuentemente anticoagulante lúpico.

Los pacientes con TP con/sin SAF clínico han mostrado la misma respuesta al tratamiento y ésta es similar a lo reportado en pacientes con PTI con/sin aFL. Por lo anterior parecería que pacientes con PTI y aFL pertenecen a un subgrupo de pacientes con SAF. Aquellos que tienen AL experimentan mayor riesgo de desarrollar trombosis en el seguimiento, mientras que aquellos negativos para AL quedarían como "SAF hematológico".

Un punto de gran importancia es determinar, a través de estudios multicéntricos, si los pacientes con trombocitopenia y presencia de AL deben recibir anticoagulación profiláctica a largo plazo.