

Uso de inmunoglobulina en paciente con trombocitopenia inmune primaria. Reporte de caso.

Use of immunoglobulin in patient with primary immune thrombocytopenia. Case report

Videa-Irias EO¹, Bonilla-Lanza NA¹, Aguilar-Gudiel KJ¹.

¹Hospital HOSPIMED, Tegucigalpa M.D.C., Honduras, Centroamérica.

omar_vida@yahoo.com

Fecha de recepción: 9-8-2015
Fecha de aprobación: 11-12-2015



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 19 n° 3: 212-216
Septiembre - Diciembre 2015

Palabras clave: Inmunoglobulina, trombocitopenia inmune primaria.

Keywords: Immunoglobulin, primary immune thrombocytopenia.

Resumen

La trombocitopenia inmune primaria es una enfermedad hemorrágica autoinmune caracterizada por la destrucción prematura de plaquetas, debida a la unión de un autoanticuerpo, habitualmente de la clase IgG. Se presenta el caso de un paciente masculino de 25 años de edad, estudiante universitario, procedente de la región oriental de Honduras, quien consulta a la Emergencia de un hospital privado en Tegucigalpa, por presentar petequias y equimosis generalizadas de 4 días de evolución, sin antecedentes personales ni familiares patológicos. Niega antecedentes recientes de enfermedades infecciosas agu-

das. Se realiza hemograma en el ingreso que reporta trombocitopenia (2000/L): FSP, ANA, Anticuerpos antifosfolipídicos, serología VIH, VHB, VHC negativos. Helicobacter pylori en heces positivo. Se diagnostica trombocitopenia inmune primaria. El paciente fue manejado con metilprednisolona 1g cada día por tres días y soporte transfusional de plaquetas, obteniéndose una respuesta parcial, por lo que se decide iniciar al 6to día de la enfermedad tratamiento con inmunoglobulinas, con dosis de 75g IV por dos días. El paciente evoluciona satisfactoriamente, se logra mejoría clínica y remisión hematológica.

Abstract

Primary immune thrombocytopenia is an autoimmune disease characterized by hemorrhagic premature destruction of platelets due to the binding of an autoantibody, usually of the IgG class. We present the case of a 25 years old male college student from eastern Honduras, assisted at the Emergency Unit of a private hospital in Tegucigalpa, for generalized petechiae and ecchymosis of 4 days of evolution. He didn't refer neither personal nor familial pathologic antecedents and denied recent history of acute infectious diseases. Hemogram made at admission

reported (2,000/L), FSP, ANA, antiphospholipid antibodies, serology HIV, HBV, HCV negative. Helicobacter pylori positive in stool. Primary immune thrombocytopenia was diagnosed. The patient was managed with methylprednisolone 1g each day for three days and platelets transfusions, with a partial response, so it was decided to start on the 6th day of the disease treatment with immunoglobulins, with doses of 75g IV for two days. The patient progressed satisfactorily, and clinical improvement and hematologic remission are achieved.

Introducción

La trombocitopenia inmune primaria (TPI) es un trastorno mediado por autoinmunidad, caracterizado por trombocitopenia aislada, definida como las plaquetas de sangre periférica menores a $100 \times 10^9/L$, y la ausencia de cualquier iniciador obvio y/o causa subyacente de la trombocitopenia.⁽¹⁻⁴⁾ Hasta hace poco, la sigla TPI representaba púrpura trombocitopénica idiopática, pero la conciencia actual relativa a la naturaleza inmune mediada de la enfermedad, y la existencia de sangrados mínimos o ausentes en una gran proporción de los casos han dado lugar a una revisión de la terminología.^(1,2,4)

El tratamiento de la TPI, inicialmente con corticosteroides y luego con cambio a inmunoglobulina intravenosa o anti-D puede ser eficaz en situaciones de emergencia. La combinación de terapias de primera línea es apropiado y se recomiendan para el tratamiento de pacientes con hemorragia no controlada⁽¹⁾. La trombocitopenia inmune primaria representa una entidad clínica en la cual el manejo terapéutico depende del curso clínico de la enfermedad y

causas asociadas, por lo que es necesario determinar con prontitud el plan de manejo estandarizado con el que se reduzcan los riesgos de complicaciones en los pacientes.

Presentación de caso

Paciente masculino de 25 años de edad, estudiante universitario, procedente de la región oriental del país, que consultó a la Emergencia de una clínica privada de la ciudad de Tegucigalpa, Honduras, por presentar petequias y equimosis generalizadas de 4 días de evolución y hematoma en cuadrante inferior izquierdo de abdomen. Sin antecedentes personales y familiares patológicos. Negó antecedentes recientes de enfermedades infecciosas agudas. Al examen físico mucosa oral y piel con evidencia de múltiples petequias y equimosis, el resto normal. Los estudios de laboratorio al ingreso mostraron; trombocitopenia 2,000/L, ausencia de anemia, leucocitosis, función renal y tiempos de coagulación normal. Ver

Tabla 1.

Tabla 1. Evolución de estudios de laboratorio del paciente.

DIA	1	2	3	7	9	30
Plaquetas ($10^3/L$) (rango: 150-500 $\times 10^3$)	2	3	2	210	241	521
Hemoglobina (g/dL) (rango: 12-16g/dL)	13,30	12,50	11,90	12,9	12,00	12,60
Hematocrito (%) (rango: 36-49%)	36,80	34,10	33,00	39,0	33,60	36,00
Leucocitos ($10^3/L$) (rango: 5-10 $\times 10^3/L$)	15,46	23,62	25,86	21,48	10,96	15,68

Neutrófilos (%)	65,50	83,30	87,10	87,1	77,40	79,00
TP (seg) (control 12 seg)	10,50			10,6		
INR	0,89			0,94		
TPT (seg) (control 25 seg)	30,50			19,7		
BUN (mg/ dl) (rango 10-50mg/dL)	26,70			16,0		13,00
Creatinina (mg/dl) (rango 0-1mg/dL)	1,01			1,2		1,4
AST (TGO) U/ L				23	17	
ALT (TGP) U/ L				65	56	

TP: tiempo de protrombina, **TPT:** tiempo parcial tromboplastina, **BUN:** Nitrógeno ureico, **AST:** aspartato amino-transferasa, **ALT:** alanina aminotransferasa.

Durante su hospitalización se le indicó un ultrasonido abdominal que mostró discreta hepatomegalia, sin anomalías en el bazo. Se inició tratamiento farmacológico con metilprednisolona 1g IV cada día por 3 días, en infusión, más soporte transfusional de plaquetas. En el segundo y tercer día de hospitalización persiste con trombocitopenia de 2,000/L a pesar de manejo inicial. Se le realizaron estudios complementarios, entre ellos: frotis de sangre periférica (FSP), anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antifosfolípidicos, serología por VIH, HVB, HVC todos éstos negativos, *Helicobacter pylori* en heces positivo (100ng/dL). Ante la persistencia de la trombocitopenia en niveles no seguros, se decidió en el 6° día intrahospitalario iniciar tratamiento con inmunoglobulina 75g IV cada día por dos días. Durante el 7° y 9° día de hospitalización, se obtuvieron conteos plaquetarios de 210,000/L y 241,000/L respectivamente, por lo que se decidió su egreso en éste último, manejando al paciente con prednisona 100mg cada día. A la semana se evaluó por consulta externa, encontrando mejoría clínica y remisión hematológica con plaquetas de 521,000/L y control de laboratorio al mes de su egreso con conteos plaquetarios de 350,000/L.

Discusión

La TPI tiene una incidencia en adultos aproximadamente igual para los dos sexos, excepto entre los 30-60 años, cuando la enfermedad es más frecuente en

las mujeres.^(1,5) Se estima que la incidencia anual de la TPI en adultos es de 2 a 4 casos por cada 100,000 personas.⁽⁵⁾ En el 5-25% de los pacientes adultos, transcurrido menos de un año del diagnóstico, puede observarse remisión espontánea de la enfermedad.⁽³⁾ Este proceso se asocia con una mortalidad del 1% a lo largo de la vida del individuo, causada principalmente por sangrado fatal y/o por complicaciones de los tratamientos administrados (por ejemplo, infecciones).^(3,6) El mecanismo fisiopatológico principal es una desregulación de los linfocitos T dando lugar a una respuesta tanto celular como humoral contra antígenos plaquetarios. También se ha demostrado que en un porcentaje de pacientes estos mecanismos inmunes actúan sobre los megacariocitos, provocando producción plaquetaria inadecuada para el nivel de trombocitopenia.⁽⁷⁾

Para el diagnóstico inicial de PTI, el recuento de plaquetas debe ser menor a $100 \times 10^9/L$, y deben excluirse trombocitopenias secundarias a otro tipo de enfermedades o a fármacos.^(1,3,4) La PTI se clasifica en tres fases de acuerdo con su duración: inicial o de reciente diagnóstico (primeros tres meses), persistente (de 3 a 12 meses) y crónica (más de 12 meses de duración).^(1,4-6)

La trombocitopenia inmune secundaria incluye todas las formas de trombocitopenias inmunomediadas, con excepción de la TPI. En particular los casos iniciados por o asociados con infección por *Helicobacter pylori*, teniendo en cuenta la alta prevalencia

de esta infección en algunos países, requeriría la demostración de la resolución completa de la TPI después de confirmada la erradicación de las bacterias.^(4,6) Por lo que se descartó esta infección en nuestro paciente como causa de TPI, ante la resolución de la enfermedad con el uso de inmunoglobulina.

El manejo debe individualizarse en cada paciente, de acuerdo con el riesgo de hemorragia (antecedente de hemorragia, estilo de vida, comorbilidades), los efectos secundarios del tratamiento y las preferencias de los pacientes.^(3,5,6)

El objetivo primario es conseguir cifras de plaquetas que prevengan el sangrado grave (generalmente $>30 \times 10^9 /L$), en lugar de restaurar un recuento plaquetario normal.⁽¹⁻⁷⁾ Los pacientes con clínica hemorrágica de alto riesgo o con valores extremadamente bajos de plaquetas, con diagnóstico reciente y hasta el primer año de enfermedad deberán iniciar tratamiento con glucocorticoides, dejando las inmunoglobulinas, danazol, rituximab, agentes trombopoyéticos y esplenectomía como opciones en caso de mala respuesta y según la gravedad del proceso.⁽⁶⁾

Los casos más graves pueden requerir transfusión de plaquetas como tratamiento inicial en ciertos casos de TPI y con más frecuencia en los asociados a fármacos.⁽⁴⁾

Un estudio realizado en el 2014 en México reportó que los tratamientos de urgencia más utilizados para pacientes con TPI son dexametasona 40 mg/día durante cuatro días y la transfusión de plaquetas, seguidos de metilprednisolona 30 mg/kg/día o IgG intravenosa(IV). La IgG IV se usa con mayor frecuencia en el esquema de 400 mg/kg/día durante cinco días que en el de 1 g/kg/día.⁽⁵⁾ En cambio el manejo de elección según el consenso de Vicenza determina como terapia de primera línea corticosteroides (entre ellos dexametasona, metilprednisolona o prednisona), IgIV o Ig anti-D.⁽¹⁾

El uso de inmunoglobulina en nuestro paciente fue clave para la mejoría clínica a corto plazo a pesar de utilizar en un inicio metilprednisolona y transfusión de plaquetas, con las cuales no se logró ascenso en el conteo de plaquetas en un nivel seguro. La metilprednisolona es utilizada por algunos investigadores como terapia de elección en aquellos pacientes con conteos muy bajos de plaquetas y alto riesgo de sangrado, siendo entonces parte del tratamiento inicial de urgencia en pacientes con PTI.^(1-3,5)

La inmunoglobulina tiene una alta efectividad in-

mediata (6-72 horas).⁽⁶⁾ Su uso está reservado para situaciones de emergencia, cuando se requiera un incremento rápido, aunque transitorio, del recuento de plaquetas.⁽⁵⁾ Existen diversos mecanismos por los cuales la inmunoglobulina ejerce su acción, entre ellos están a) modulación de la activación del complemento: impide la deposición de C3b y C4b en la membrana celular y evita la activación del complejo de ataque a la membrana (C5-C9), b) regulación de anticuerpos anti-idiotipos: son anticuerpos presentes en los preparados de inmunoglobulinas que interactúan con el sitio antigénico de los autoanticuerpos, lo que produce su neutralización y c) saturación de los receptores Fc en los macrófagos: bloquea el aclaramiento de plaquetas opsonizadas a nivel del bazo, considerado éste último el principal mecanismo de acción.⁽⁸⁾ En el 80% de los pacientes, tanto esplenectomizados como no esplenectomizados la respuesta es rápida. Sin embargo, además de costoso, los efectos son transitorios, con reducciones de plaquetas a cifras iniciales a las 3-4 semanas, hecho que no se observó en nuestro caso.⁽⁶⁾

Aproximadamente un tercio de los casos con TPI no responden a los regímenes esteroideos y el tratamiento de segunda línea es la esplenectomía, tratamiento con el que se logran las mayores tasas de curación.⁽⁸⁾

Los tratamientos tradicionales para la TPI han consistido predominantemente en la supresión y/o modulación inmunitaria. Sin embargo, el conocimiento actual de la incapacidad de una producción adecuada de plaquetas ha llevado al desarrollo de nuevos tratamientos, cuya diana es el receptor de trombopoyetina, promoviendo la diferenciación y maduración de megacariocitos y la generación de plaquetas.⁽³⁾

En Honduras, no existe evidencia científica del uso de inmunoglobulina para tratamiento de pacientes con PTI, debido a los costos elevados de dicha terapia, pero su efectividad fue comprobada en nuestro paciente, el cual tuvo resolución completa de su patología.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Provan D, Stasi R, Newland A y col. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010;115(2):168-86.
2. Sanz MA, García VV, Fernández A y col. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barc)* 2012;138(6):261.e1–261.e17
3. Lozano ML, Vicente V. Tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria. *Med Clin (Barc)* 2014;142(9): 399-405.
4. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T y col. 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.
5. Meillón-García LA, García-Chávez J, Gómez-Almaguer D. Trombocitopenia inmune primaria (TIP) del adulto en México: características nacionales y su relación con la literatura internacional. *Gaceta Médica de México* 2014;150:279-88.
6. Flores-López A, Montero EO. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune del adulto. *Rev Hematol Mex* 2010;11(2):95-100.
7. Fondevila C, Goette N, Lavergne M y col. *Guía Trombocitopenia Inmune*, 2012. SAH.
8. Roque-García W. Trombocitopenia inmune primaria refractaria: opciones terapéuticas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2012; 28(4): 327-346.