

Nuevos elementos asociados a la fisiopatología de la trombocitopenia inmune primaria en niños

1

Ledesma- Echevarría C, Vento- Pérez RA, León- García M, Hernández- Rodríguez Y
Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Medicina: Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna, Pinar del Río, Cuba
Email: ledesma@nauta.cu

RESUMEN

Si bien desde el punto de vista epidemiológico la trombocitopenia inmune primaria (PTI) no constituye una entidad frecuente en los trastornos hematológicos de los niños cubanos; se hace necesario abordar los nuevos elementos asociados a la fisiopatología de esta enfermedad, para lograr una mejor orientación en cuanto a diagnóstico y posibles líneas de tratamiento. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo fue exponer los nuevos elementos asociados a la fisiopatología de la PTI en el niño. Dentro de las principales conclusiones se sigue definiendo que la PTI en el niño es un desorden inmunológico adquirido, desencadenado principalmente por una infección previa de etiología vírica (virus Zoster de la varicela, virus de Epstein-Barr y VIH). Los autoanticuerpos que reaccionan a las plaquetas se unen a las glucoproteínas GPIIb - IIIa (receptor del fibrinógeno), principalmente, pero también pueden unirse a otros antígenos plaquetarios como: Ib-Ix, Ia-IIa, Iv y V, así como a otros determinantes antigénicos, de hecho, es típica la presencia de anticuerpos contra múltiples antígenos. Los anticuerpos son generados por un solo clon de células B, mediado por un antígeno específico, bajo el control de células T cooperadoras y las citosinas que ellos producen como: IL- Z, interferón gama y reducción de IL- 4 e IL- 5. Los anticuerpos que se unen a las plaquetas también se pueden unir a los megacariocitos, dañándolos, dejándolos inmaduros y menos productivos, por lo que se asocia la presencia de trombopatías a la PTI en el niño.

Palabras clave: fisiopatología, trombocitopenia inmune primaria, PTI

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria (PTI) es una enfermedad autoinmune que involucra la lisis plaquetaria mediada por anticuerpos, principalmente del tipo IgG, y células T, así como una producción deficiente de estas. Este proceso causa la disminución del número de plaquetas circulantes en sangre periférica ($<150 \times 10^9/L$), produciendo una susceptibilidad aumentada a los eventos sangrantes. Si bien desde el punto de vista epidemiológico esta enfermedad no constituye una entidad frecuente en los trastornos hematológicos de los niños cubanos, se hace necesario abordar los nuevos elementos asociados a su fisiopatología, para lograr una mejor orientación en cuanto a diagnóstico y posibles líneas de tratamiento.¹

La PTI originariamente fue descrita por el doctor alemán Paul Gottlieb Werlhof en 1735 por lo que fue conocida como enfermedad de Werlhof. En 1916, Paul Kaznelson comunicó el primer tratamiento exitoso, al ver que uno de sus pacientes respondió a una esplenectomía. La esplenectomía fue usada como tratamiento de la PTI hasta 1950. En 1951, Willaim J. Harrington y James W. Hollingsworth establecieron que la PTI era una enfermedad autoinmune y postularon que la destrucción de plaquetas era causada por un factor que circulaba en la sangre.^{1,2}

Se estima que ocurre un caso de PTI por cada 250 000 niños por año y aunque en adultos no se tienen cifras exactas, también se ha estimado que tiene una tasa de 0,8 casos por 100 000 habitantes. En Cuba, la mortalidad por esta entidad es baja o nula (0-1 %) y obedece principalmente a hemorragias intracraneanas, aunque es una realidad que el tratamiento involucra no solo la exposición, muchas veces innecesaria, a la transfusión de concentrados de plaquetas, sino también la administración por largo plazo de esteroides, lo que implica la aparición de efectos indeseables debido a su uso prolongado.

Ha quedado demostrado que a pesar de un marcado aumento en la investigación epidemiológica durante la última década, las preguntas irresolutas permanecen con respecto a la fisiopatología de la enfermedad, así como la efectividad en cuanto a posibles líneas de tratamiento.²

OBJETIVO

Exponer los nuevos elementos asociados a la fisiopatología de la PTI en el niño.

DESARROLLO

Las plaquetas se forman en la médula ósea por fragmentación del citoplasma del megacariocito. La trombopoyetina y el factor de crecimiento megacariocítico constituyen los reguladores principales del desarrollo de dichas células y de la producción de plaquetas. La vida de la plaqueta es de 7 a 10 días y en las transfundidas inclusive de 5 días. La plaquetopenia puede producirse como resultado de: reducción de la producción plaquetaria, aumento de la destrucción plaquetaria y aumento del secuestro esplénico.³

Plaquetopenia por secuestro incrementado: son las más frecuentes y en la mayoría se reconoce un mecanismo inmune. La plaquetopenia puede ser causada por autoanticuerpos como la PTI aguda o crónica. Casi el 70 % de los pacientes con PTI tienen el antecedente reciente de alguna enfermedad viral; en algunos de ellos se identificaron virus específicos como los de la varicela zoster, Ebstein Barr, parvovirus B19, influenza, rubéola, papera, sarampión, VIH-1.^{3,4}

Se han propuesto muchos mecanismos para explicar directa o indirectamente la aparición de autoanticuerpos después de una infección viral; un complejo virus- antiviral podría adherirse a las plaquetas dañándolas por lo tanto ocasionan su remoción por el sistema reticuloendotelial del bazo se atribuye a similitudes moleculares en los determinantes antigénicos de las plaquetas y los agentes virales, que en el curso de la infección, una respuesta inmune montada en contra del patógeno viral producirá anticuerpos antivirales con la habilidad de reaccionar de forma cruzada con los antígenos de las plaquetas, llevando a la formación de complejos inmunes y destrucción plaquetaria.⁵

En el caso de la trombocitopenia inmunológica secundaria a vacunación, se han reportado casos agudos con vacunas de pneumococo, Haemophilus influenza B, Hepatitis B, virus de varicela y más frecuente con Sarampión, Rubéola, Paperas (SRP).

Existe además una relación entre *Helicobacter pylori* y PTI, cuya patogénesis se ha atribuido a que dicha bacteria induce la producción de anticuerpos que hacen reacción cruzada con las plaquetas (Anti-CagA). Dada la alta prevalencia en la población general, se podría explicar un alto porcentaje de los casos de PTI primaria como secundarios a *Helicobacter pylori*.⁴

Actualmente se sabe que los autoanticuerpos antiplaquetarios en pacientes con PTI son en su mayoría de tipo IgG, producidos principalmente en el bazo por linfocitos B CD20, con particular especificidad contra los epítomos glicoproteínas GpIIb/IIIa y GpIb/IX, donde al unirse a estos puntos específicos de la superficie plaquetaria, los anticuerpos opsonizan las plaquetas, acelerando su eliminación posterior por medio del sistema retículo endotelial del bazo. Pese a esto, solo el 60 al 80 % de esos anticuerpos pueden ser detectados en sangre. Recientemente se describieron del tipo IgM e IgA, uniéndose a otros antígenos plaquetarios como: Ia-IIa, IV y V, así como a otros determinantes antigénicos, de hecho, es típica la presencia de anticuerpos contra múltiples antígenos por lo que los niños con PTI tienen anticuerpos policlonales y monoclonales dirigidos contra alguna de tales moléculas.^{4,5}

La citotoxicidad mediada por linfocitos T también es un mecanismo importante de plaquetopenia, dado el 20 % de los pacientes que no van a presentar autoanticuerpos detectables en sangre. Los linfocitos T citotóxicos (Tc) y los linfocitos ayudantes (Th) tienen la capacidad de regular la biogénesis de las clonas de células B productoras de anticuerpos antiplaquetarios, con una respuesta tipo Th1 en pacientes con PTI. La proliferación de linfocitos Tc lleva a lisis plaquetaria y lisis de megacariocitos, produciendo trombopoyesis inefectiva y una alteración de la maduración de los megacariocitos.³⁻⁵

Los virus también podrían actuar directamente sobre los megacariocitos medulares induciendo la formación de plaquetas defectuosas y estas estimular la formación de autoanticuerpos, razones por las cuales se han planteado hipótesis recientes que asocian la presencia de trombopatías con la PTI en el niño.⁵



CONCLUSIONES

La PTI en el niño es un desorden inmunológico adquirido, desencadenado principalmente por una infección previa de etiología vírica (virus Zoster de la varicela, virus de Epstein-Barr y VIH). En el caso de la trombocitopenia inmunológica secundaria a vacunación, se han reportado casos agudos con vacunas de pneumococo, Haemophilus influenza B, hepatitis B, virus de varicela y más frecuente con sarampión, rubéola, paperas (SRP).

Los autoanticuerpos que reaccionan a las plaquetas se unen a las glucoproteínas GPIIb- IIIa (receptor del fibrinógeno), principalmente, pero también pueden unirse a otros antígenos plaquetarios como: Ib-Ix, Ia-IIa, Iv y V, así como a otros determinantes antigénicos, de hecho, es típica la presencia de anticuerpos contra múltiples antígenos. Los anticuerpos son generados por un solo clon de células B, mediado por un antígeno específico, bajo el control de células T cooperadoras y las citosinas que ellos producen como: IL- Z, interferón gama y reducción de IL- 4 e IL- 5.

Los virus también podrían actuar directamente sobre los megacariocitos medulares induciendo la formación de plaquetas defectuosas y estas estimular la formación de autoanticuerpos o los anticuerpos que se unen a las plaquetas también se pueden unir, por similitud molecular, a los megacariocitos, dañándolos, dejándolos inmaduros y menos productivos, por lo que se asocia la presencia de trombopatías a la PTI en el niño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverman M. Purpura. Emergency. Medicine, Hematology and Oncology. Emedicine June 2013. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/779545-overview>. Consultado el 8 de noviembre de 2016.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic púrpura of adults and children: report from an international working group. Blood 2009; 113(11): 2386-93.
3. Semple JW. Immune pathophysiology of autoimmune thrombocytopenic purpura. Blood Rev 2002; 00: 1-4.

4. Sequeira LA. Púrpura Trombocitopénica. Autoimmune (Caso Clínico y Revisión Bibliográfica). Rev Méd Costa Rica Centroam. 2015; LXV (582): 9-13.
5. Bennett CM, Rogers ZR, Kinnamon DD, et al. Prospective phase 1/2 study of rituximab in childhood and adolescent chronic immune thrombocytopenic purpura. Blood 2013; 107: 263-4.

