

PURPURA TROMBOCITOPENICA AUTOINMUNE

EXPERIENCIA DE CINCO AÑOS
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE DIOS DE ARMENIA

L. A. RAMIREZ, M.P. CABRERA, N.L. ARREDONDO

Con el fin de evaluar la frecuencia, presentación clínica y efectividad de los diferentes tratamientos para la PTA se revisaron las historias clínicas del Hospital San Juan de Dios de Armenia de 1982-1987. Se encontraron 17 pacientes que cumplieron los criterios previamente establecidos, con una presentación similar a la señalada por la literatura y recibieron tratamiento con corticosteroides, esplenectomía, ciclofosfamida y colchicina. La gran mayoría fueron tratados con corticosteroides con una respuesta de 62.5 %; el número de pacientes que recibieron otros tratamientos fue escaso y no es posible sacar conclusiones al respecto; son esperanzadores los resultados obtenidos hasta ahora con colchicina.

La púrpura trombocitopénica auto inmune (PTA) es una entidad descrita por Werlhof en 1735; más tarde en 1833 Krauss asoció los síntomas hemorrágicos con la trombocitopenia; luego Frank y Minot plantearon aspectos fisiopatológicos como la falta de producción o destrucción acelerada de las plaquetas. Posteriormente con la observación de neonatos con púrpura, hijos de madres con PTA, se sugirió por primera vez la posibilidad de un factor humoral; sólo fue hasta 1951 cuando Harrington y col. demostraron que el plasma de pacientes con PTA transfundido a personas normales inducía la enfermedad en alrededor de 50% de ellos, cuando finalmente se admitió un factor antiplaquetario el cual es una Ig G (1). Hoy en día existe evidencia sobre la factibilidad de que participen

otras inmunoglobulinas como A y M (2,3). A pesar de los anteriores avances no se ha logrado encontrar un tratamiento definitivo para el control adecuado de PTA crónico. El propósito de este trabajo es presentar la experiencia y el manejo del PTA durante cinco años en nuestro Servicio de Medicina Interna.

MATERIAL Y METODOS

Este es un trabajo retrospectivo de los pacientes vistos en el Hospital Universitario San Juan de Dios de Armenia durante el período de 1982 a 1987. Se elaboró un protocolo según el cual todos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios para ser incluidos: trombocitopenia, aspirado de médula ósea con serie megacariocítica normal o aumentada y ausencia de esplenomegalia. Todos eran mayores de 13 años, se excluyeron los que tenían trombocitopenia secundaria a drogas, procesos infecciosos o cualquiera de las siguientes patologías: linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, leucemia linfoblástica crónica, LES, tirotoxicosis, TBC, histoplasmosis, tiroiditis de Hashimoto, esclerodermia, carcinomas, aún sin infiltración de médula ósea, esplenomegalia y *Miastenia gravis*.

Se revisaron las historias clínicas del archivo general del hospital en las que evaluamos la presentación clínica y respuesta terapéutica, considerándose los siguientes criterios para la respuesta: buena: elevación plaquetaria igual o mayor de 150.000/mm³; regular: plaquetas por encima de 50.000 pero por debajo de 150.000/mm³, o cuando requirieron dosis altas de la droga para poder mantener las plaquetas normales; mala: quienes no tuvieron respuesta o el número de plaquetas fue inferior a 50.000/mm³.

Dr. Luis Alberto Ramírez G.: Jefe de Medicina Interna; Dra. Martha Patricia Cabrera C., Dra. Nora Lucía Arredondo P.: Médicos Internos; Facultad de Medicina de la Universidad del Quindío, Armenia.

RESULTADOS

Se encontraron 47 historias clínicas con el diagnóstico de PTA, pero sólo 17 cumplieron los criterios establecidos, encontrándose un promedio de 3.4 casos por año, predominio del sexo femenino (82%), edad entre 14 y 70 años con un promedio de 28.3, con predominio entre la segunda y tercera décadas; el 82% de los pacientes tenía entre 13 y 30 años.

En la presentación clínica podemos señalar los siguientes síntomas y signos como los de mayor relevancia: petequias, equimosis, gingivorragia, metrorragia, epistaxis y cefalea. Todos los pacientes tuvieron un recuento plaquetario por debajo de 50.000 por mm³.

En cuanto al tratamiento, 16 recibieron prednisona 1-2 mg por kg/día; a una paciente se le inició con ciclofosfamida por presentar marcada osteoporosis. La respuesta inicial a los corticosteroides fue catalogada en 62.5% como buena, 31% mala, y el 6.5% regular. La paciente que recibió ciclofosfamida tuvo una mala respuesta, por lo cual se sometió a esplenectomía con buenos resultados, pero falleció cuatro meses después por un cuadro de obstrucción intestinal de etiología desconocida pues no se permitió la necropsia.

El comportamiento de los pacientes que obtuvieron una mala respuesta a corticoides fue el siguiente: tres pacientes obtuvieron una buena respuesta inicial a esplenectomía, uno de ellos recayó

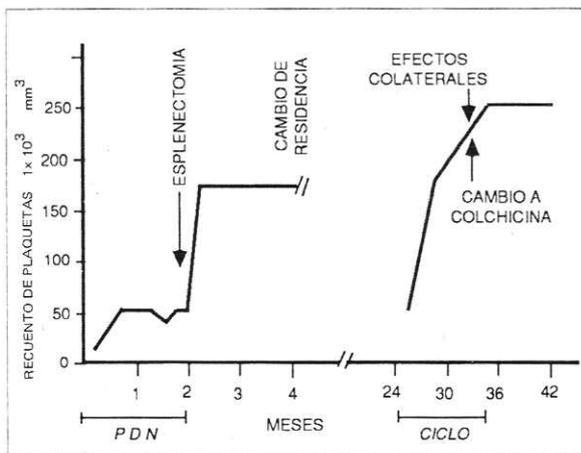


Figura 1. Efecto de mantenimiento por colchicina a la acción iniciada con ciclofosfamida en PTA crónica.

17 meses después; otro presentó un cuadro de hemorragia del SNC, por lo que el procedimiento se practicó de urgencia requiriendo posteriormente ciclofosfamida, con la que obtuvimos una respuesta regular inicial, recayendo dos meses más tarde; en este momento se inició colchicina con buena respuesta durante ocho meses de seguimiento; igual respuesta se obtuvo con esta misma droga en la paciente que recayó 17 meses después de la esplenectomía, a la cual se había iniciado ciclofosfamida pero hubo de abandonarse por efectos colaterales. (Figuras 1 y 2).

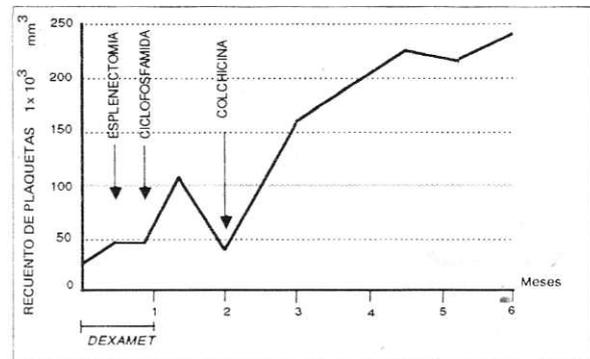


Figura 2. Respuesta a colchicina en paciente con PTA crónica.

Los pacientes tratados con corticosteroides presentaron como efectos colaterales hipertensión arterial, obesidad, acné y estrías. Los pacientes tratados con ciclofosfamida presentaron alopecia y amenorrea; no se ha presentado iatrogenia con colchicina y con esplenectomía lo único observado fue hemoperitoneo en un caso.

El período de seguimiento promedio fue de 327 días (15-1440); dos pacientes con mala respuesta inicial a corticosteroides se perdieron de la consulta. La mortalidad fue de 6%, incluyendo el caso de obstrucción intestinal que no creemos relacionado con la PTA. Durante el seguimiento ninguno de los pacientes desarrolló LES de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Reumatología revisados en 1982 (4). No encontramos diferencias significativas en cuanto a la respuesta al tratamiento, cuando comparamos edad y tiempo de evolución de los síntomas de nuestros pacientes.

DISCUSION

Aunque existe un número elevado de anticuerpos antiplaquetarios en la mayoría de los pacientes, muchos de ellos unidos a las plaquetas (5-8), el diagnóstico de PTA se continúa sustentando en la demostración de trombocitopenia con cantidad de megacariocitos normal o aumentado en médula ósea, sin esplenomegalia, en ausencia de enfermedad sistémica, drogas o tóxicos que expliquen el fenómeno (8-14).

En la fisiopatología de la PTA se han dado importantes pasos desde la descripción de Harrington y col., pero aún no se aclara el panorama. Se ha demostrado la presencia de anticuerpos circulantes tipo gama globulina 7S, los cuales se unen a la superficie celular para ser fagocitados con base en el receptor Fc de los macrófagos y posteriormente destruidos por el bazo. Este órgano se considera fundamental tanto en la producción de anticuerpos como en la función de cementerio plaquetario, lo que ha sido demostrado por la disminución en los niveles de anticuerpos y el aumento de las plaquetas después de la esplenectomía (15). Sigue siendo desconocido el factor desencadenante de la producción de los anticuerpos y el porqué existe un número elevado de sitios de unión que disminuyen con algunos tipos de tratamiento (8).

Es esta una entidad de gente joven, en lo que coinciden nuestros resultados con otros estudios donde la mayoría de los pacientes son menores de 40 años. Igualmente el predominio del sexo femenino, similar a otras series (9-13), con una proporción de 4.6:1 con respecto al masculino. Los síntomas y signos más frecuentes derivan de la trombocitopenia, al igual que en el estudio de Restrepo y Campuzano en Medellín (9). Aunque es más frecuente entre nosotros la hemorragia vaginal y gingivorragia.

El tratamiento busca normalizar el recuento plaquetario con la menor iatrogenia posible. Es por ello que existen diversas terapéuticas dirigidas, ya sea a disminuir el número de anticuerpos, o a bloquear o abolir el lugar de destrucción de las plaquetas.

Los corticosteroides generalmente logran elevar el número de plaquetas con una respuesta que

suele empezar a los 8-15 días de iniciarlos; su mecanismo de acción es desconocido, pero se han postulado varios como disminución del nivel de anticuerpos ya sean libres o fijados a las plaquetas (15-16). Con la dosis aceptada de 0.3 a 2 mgs/kg/día de prednisona, se obtienen buenos resultados en 15.8 a 65% de los casos (9-13); nosotros obtuvimos 62.5% de resultados buenos, los cuales pueden disminuir con un seguimiento más prolongado. Como factores predictores de buena respuesta se han señalado: edad menor de 40 años y tiempo de evolución menor de 15 días (11, 13, 16); sin embargo, en este estudio dichos criterios no tuvieron validez.

La esplenectomía se considera el tratamiento de elección para los pacientes con PTA que no han respondido a corticosteroides; otras indicaciones de esplenectomía son PTA con hemorragia del SNC o a otro nivel, atentatoria de la vida y cuando se ha logrado una respuesta con corticosteroides pero con efectos colaterales no tolerables. Una respuesta inicial buena según diferentes autores (9-12) se obtiene en 73 a 86% de los casos, lo cual coincide con nuestros resultados que son de 75% durante un seguimiento promedio de 15 meses. Uno de nuestros pacientes recayó requiriendo otro tratamiento.

Como explicación del fracaso de la esplenectomía se ha aducido que el bazo no es el único órgano productor de anticuerpos y secuestrador de plaquetas, pues este papel, aunque con menor intensidad, lo puede cumplir el hígado; además de la existencia de bazos supernumerarios por lo que algunos autores recomiendan estudio previo de gammagrafía con eritrocitos marcados con Cromo⁵¹ o Tecnecio^{99m} (8). Donde no es posible realizar este estudio, es bueno que el cirujano conozca los sitios de presentación más frecuente para que pueda efectuar una adecuada exploración y obtener mejores resultados; como lo señalan Baesl y Filler, (18) sobre un total de 415 bazos supernumerarios en 335 pacientes, se localizaban en el hilio esplénico y cola del páncreas el 69%, en epiplón mayor el 13%, ligamento gastroesplénico 5%, ligamento esplenocólico 2.5%, a lo largo de la arteria esplénica 1.5% y otros 9%. La esplenectomía no está

exenta de riesgos, siendo el más importante la infección siderante, principalmente en niños y con menos frecuencia en adultos. Los gérmenes incriminados son el neumococo, *Hemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*; por ello se recomienda en la esplenectomía electiva la aplicación un mes antes del acto operatorio de la vacuna neumocócica y de *Hemophilus influenzae* tipo B con refuerzos cada cinco años, lo mismo que antibioprofilaxis por cinco años con penicilina oral para pacientes mayores de 10 años (18). En ninguno de nuestros pacientes se ha presentado infección siderante.

Los agentes inmunosupresores están indicados en pacientes refractarios a los corticosteroides y a la esplenectomía; se han utilizado varios fármacos siendo en su orden los más usados: la azatioprina, cuyo mecanismo de acción es desconocido; su uso se ha establecido por sus propiedades inmunosupresoras en otras entidades mediadas por anticuerpos (19). La principal desventaja es que requiere de un período de dos meses aproximadamente para producir efecto. Se han logrado buenos resultados en 51 a 87% de los casos (11, 19, 20) con dosis promedio de 2 mg/kg/día; en ocasiones se han empleado hasta 3 a 6 mg, sin que se haya incrementado significativamente los efectos colaterales (20). El mecanismo de acción e inicio de la acción de la ciclofosfamida es similar a la azatioprina; los resultados obtenidos en el Grupo Cooperativo Latino Americano fueron considerados favorables en 58% de los pacientes (11); sus efectos tóxicos más importantes son alteraciones hematológicas, cistitis, amenorrea, alopecia y el aumento del riesgo de neoplasias con su uso prolongado. Nuestra experiencia es reducida pues solamente la utilizamos en tres de nuestros pacientes obteniendo una respuesta favorable inicial en dos con posterior recaída temprana en una; en la otra paciente se suspendió por efectos colaterales.

El modo de acción de la vincristina no es conocido pero puede ser debido en primer lugar a su potente efecto inmunosupresor y secundariamente tanto a nivel animal como humano se ha demostrado que provoca trombocitosis cuando se ha utilizado como antineoplásico (21). Se recomienda

su uso en PTA crónica refractaria a las medicaciones arriba mencionadas a dosis de 1 a 2 mg intravenosos cada 8 a 10 días con un máximo de cuatro dosis. Los resultados varían entre 21 y 61% de respuesta adecuada. Su acción se inicia 7-10 días de la primera aplicación (21). Los efectos colaterales más frecuentes son íleo transitorio, neuropatías, secreción inadecuada de hormona antidiurética y dolor óseo (14, 19).

De tiempo atrás se han utilizado otras modalidades terapéuticas para la PTA crónica. La gammaglobulina es muy llamativa pues el rápido inicio de su acción (dos a tres días) la hace recomendable para el control de la hemorragia aguda, para la púrpura trombocitopénica inmune pasiva del recién nacido y para preparación de pacientes con PTA crónica que van a ser sometidos a esplenectomía u otro procedimiento quirúrgico (22, 23); algunos la recomiendan en PTA crónica en niños, con el fin de evitar la esplenectomía (24, 25). El mecanismo de acción es desconocido pero se cree sea por un bloqueo transitorio del sistema fagocítico mononuclear, ya que las dosis empleadas son hasta 10 veces más altas que la producción endógena de Ig G permitiendo que los receptores Fc esplénicos no reaccionen con las plaquetas (22). La dosis recomendada es de 400 a 1.500 mg/kg durante cuatro a cinco días con resultados variables del 53 al 100% (22,24,26); se han observado los mejores resultados cuando se utiliza la preparación 7S (26). Se han descrito pocos efectos colaterales como cefalea (26) y hemólisis (27), pero hasta ahora no se han descrito alteraciones inmunológicas. El mayor problema para su utilización es el alto costo de aproximadamente 3.000 dólares por tratamiento. La utilización de la colchicina se planteó gracias al parecido de su estructura química con la de los alcaloides de la Vinca y por la posibilidad de que interfiera la destrucción plaquetaria por los macrófagos; su inicio de acción es de dos semanas, el éxito reportado es de 30%, sin efectos colaterales (28). Nuestra experiencia con esta droga es de sólo dos pacientes en quienes nos vimos obligados a suspender la ciclofosfamida y en quienes la colchicina se convirtió en un tratamiento efectivo, poco costoso y de excelente tole-

rancia con un período de seguimiento de ocho meses (Figuras 1 y 2). La dosis utilizada es de 1 mg/día.

El danazol es un andrógeno con reducida capacidad de masculinización; inicialmente fue utilizado en pacientes con púrpura trombocitopénica y LES; se emplea en la PTA de 10 a 15 mg/kg/día en cuatro dosis con resultados buenos en 59% de los pacientes (7, 8). Se postula que disminuye la depuración plaquetaria por parte de los macrófagos afectando la interacción entre sus receptores Fc y la Ig G de ligación pues se ha observado que se aumentan las plaquetas sin que exista merma concomitante de las plaquetas asociadas a Ig y por el contrario se observó reducción en el número de sitios de unión de los monocitos para Ig G monomérica (7).

La vinblastina se utiliza para incubarla con una unidad de plaquetas del paciente para posteriormente aplicarla endovenosamente, buscando que los anticuerpos del paciente reaccionen con ellos y así poder introducir más tarde la vinblastina en el interior de los macrófagos produciendo una destrucción selectiva de los responsables de la trombocitopenia (16, 30). Las infusiones se colocan cada dos semanas hasta un máximo de cuatro; su indicación es la PTA refractaria a todo tipo de tratamiento con respuestas buenas iniciales de 54% y posterior reducción de su efectividad (16, 30).

Resaltamos finalmente las dificultades existentes en el tratamiento de la PTA crónica, especialmente cuando la mayoría de nuestros hospitales y pacientes no cuentan con recursos económicos; por ello es de interés plantear estudios con colchicina y danazol que nos permitan evaluar estas drogas de bajo costo.

SUMMARY

In order to evaluate incidence, clinical picture and results of therapy using different modalities, the hospital records of 17 patients seen between 1982 and 1987 at the Hospital San Juan de Dios of Armenia, Colombia, with diagnosis of Autoimmune Thrombocytopenic Purpura were reviewed and are the subject of this report. All 17 patients fulfilled the diagnostic criteria found in the medi-

cal literature. Most of them (16) were given glucocorticoids and a good response was obtained in 62.5%.

A minority of cases were treated with either cyclophosphamide, colchicine or splenectomy; however, the number of patients in this group was too small to draw conclusions. Finally, a review of the available therapeutic modalities is made.

AGRADECIMIENTOS

A la señora Beatriz Elena Ramírez Muñoz, por su trabajo mecanográfico.

REFERENCIAS

1. ASTER R. Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction. En: WILLIAMS W, BEUTLER E, ERSLEV A, LICHTMAN M, eds. Hematology New York: McGraw-Hill Book Company 1983:1298-1337.
2. HOTCHKISS A, LEISSINGER C, SMITH M, et al. Evaluation by quantitative acid elution and radioimmunoassay of multiple classes of immunoglobulins and serum albumin associated with platelets in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Blood 1986; 67: 1126-1131.
3. EL KHATEEB M, AWIDI A, TARAWNCH M, KHALAF M. Hla antigens blood groups and immunoglobulin levels in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Act Haemt 1986; 76:110-114.
4. FRIES J. Disease criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arch Intern Med 1984; 144:252-253.
5. McMILLAN R, LONGMIRE R, YELENOSKY R, et al. Quantitation of platelet - Binding IgG produced in vitro by spleens from patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 1974; 291: 812-817.
6. KARPATKIN S, STRICK N, SISKIND G. Detection of splenic antiplatelet antibody synthesis in Idiopathic Autoimmune Thrombocytopenic Purpura (ATP). Br J Haemt 1972; 23:167-176.
7. SCHREIBER A, CHIEN P, TOMASKI A, CINES D. Effect of danazol in immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 1987; 316: 503-508.
8. AHN Y, HARRINGTON W, SIMON SH, et al. Danazol for the treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 1983; 308: 1396-1399.
9. CAMPUZANO G, RESTREPO A. Púrpura Trombocitopénica Idiopática: Estudio de 96 casos y revisión del tema. Antioq Med 1975; 25: 85-99.
10. DIFINO S, LACHANT, KIRSHNER J, GOTTLIEB A. Adult Idiopathic Thrombocytopenic Purpura clinical findings and response to therapy. Am J Med 1980, 69:430-442.
11. PZZUTO J, AMBRIZ R. Therapeutic experience on 934 adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Multicentric trial of the cooperative Latin American group on hemostasis and thrombosis. Blood 1984; 64:1179-1183.
12. DOANC CH, BOURONCLE B, WISEMAN B. Idiopathic and Secondary Thrombocytopenic Purpura: Clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. Ann Intern Med 1960; 53: 861-876.
13. JIJI, FIROZVIT, SPURLING C. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Treatment with steroids and splenectomy. Arch Intern Med 1973; 132: 380-383.
14. SAVONA S, NARDE M, LENNETE E, KARPATKIN S. Thrombocytopenic Purpura in narcotics addicts. Ann Intern Med 1985; 102: 737-741.
15. HANDIN R, STOSSEL T. Effect of corticosteroid therapy on the therapy on the phagocytosis of antibody-coated platelets by human leukocytes. 1978;51:771-779.
16. KARPATKIN S. Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. Blood 1980; 56: 329-343.
17. MacPHERSON A, RICHMOND I. Planned splenectomy in treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Br Med J 1975; 64-66.

18. BAESL T, FILLER R. Enfermedades quirúrgicas del bazo. *Clin Quir N A* 1985; 5:1307-1321.
19. BOURONCLE B, DOAN CH. Treatment of refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *JAMA* 1969; 207: 2049-2052.
20. SUSSMAN L. Azathioprine in refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *JAMA* 1967; 202:111-115.
21. AHN Y, HARRINGTON W, SEELMAN R, EYTEH CH. Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenic. *N Engl J Med* 1974;291:376-380.
22. FEHR J, HOFMANN V, KAPPELER U. Transsient reversal of Thrombocytopenic Purpura by high-dose intravenous gammaglobulin. *N Engl J Med* 1974;306:1254-1258.
23. CHIRICO G, DUSE M, UGAZIO A, RONDINI G. High-dose intravenous gammaglobulin therapy for passive immune thrombocytopenic in the neonate. *J Pediatr* 1983; 103: 654-655.
24. BUSSEN J, SCHULMAN I, MLGARTNER M, BARANDUN S. Intravenous use of gammaglobuline in the treatment of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura as a means to Defer Splenectomy. *J Pediatr* 1983; 103:651-654.
25. WARRIER I, LUSHER J. Intravenous gammaglobuline (Gaminume) for treatment of chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) a two-year follow-up. *Am J Hematol* 1986; 23: 323-328.
26. BURDALH S, EVERS K, GEURSEN R. Treatment of acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura of childhood with intravenous immunoglobulin G: Comparative efficacy of 7S and 5S preparations. *Pediatr* 1986; 109:770-775.
27. NAKAMURA SH, YOSHIDA T, OHTAKE SH, MATSUDA T. Hemolysis due to high-dose intravenous gammaglobulin treatment for patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Acta Haemat* 1986; 76:115-118.
28. STROTHER S, ZUCKERMAN K, LOBUGLIO A. Colchicine therapy for refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2198-2200.
29. MYLVAGANAM R, HARRINGTON W, KIM CH. Immune modulation by Danazol in Autoimmune Thrombocytopenia. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 42: 281-287.
30. KOLLER CH. Purpura Trombocitopenica Immune. *Clin Med NA* 1980; 4:751-763.