

Trombocitopenia persistente parecida a púrpura trombocitopénica inmune asociada al dengue hemorrágico: informe de tres casos

Carlos S Ron-Guerrero,¹ E Barrera-Chairez,² AL Ron-Magaña,³ JE Razón-Gutiérrez⁴

RESUMEN

Se describen los casos de tres pacientes con trombocitopenia persistente luego de haber padecido dengue hemorrágico de evolución aguda, crónica, respondedora y resistente a los esteroides. Estos casos sucedieron durante la epidemia de dengue de 2009 en Nayarit, México. Los tres pacientes tuvieron características similares a las de quienes sufren púrpura trombocitopénica idiopática. La clínica y los resultados de laboratorio fueron diferentes entre ellos; igual sucedió en lo referente a la respuesta al tratamiento. Se concluye que la infección por dengue debe considerarse causa de púrpura trombocitopénica idiopática y conceptualizarse como un síndrome trombocitopénico y no como una enfermedad independiente.

Palabras claves: púrpura trombocitopénica idiopática, dengue hemorrágico.

La púrpura trombocitopénica idiopática o inmunitaria es una enfermedad que se diagnostica después de haber excluido todas las causas demostrables:

- ¹ Hematólogo del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit.
- ² Médica hematóloga adscrita al servicio de Hematología del Hospital Civil Antiguo de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
- ³ Residente de Hematología del Hospital Civil Antiguo de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
- ⁴ Residente de Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. CS Ron-Guerrero, Centro Estatal de Cancerología de Nayarit, Av. Enfermera s/n, Tepic 63170 Nayarit. Correo electrónico: carlosronguerrero@gmail.com

Recibido: abril 2013
Aceptado: mayo 2013

Este artículo debe citarse como: Ron-Guerrero CS, Barrera-Chairez E, Ron-Magaña AL, Razón-Gutiérrez JE. Trombocitopenia persistente parecida a púrpura trombocitopénica idiopática asociada al dengue hemorrágico: informe de tres casos. Rev Hematol Mex 2013;14:86-90.

www.nietoeditores.com.mx

ABSTRACT

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is diagnosed by exclusion, still appear illnesses associated with ITP, the latter were infected with hepatitis C virus and *Helicobacter pylori*. The objective is describe three patients with persistent thrombocytopenia after suffering with dengue hemorrhagic fever with presentations clinical diversity including acute, chronic, responder and refractory to steroid. We describe three patients with persistent thrombocytopenia, had dengue hemorrhagic fever on dengue epidemic in 2009 in Nayarit, Mexico. The three reported cases had similar characteristics to patients with ITP. With laboratory and clinical diversity among them, all were adults, two women and one man, one had complete remission with steroids, one only refers to the administration of steroids and the other is refractory to steroids. Dengue virus infection should be considered as a cause of PTI. This should be conceptualized as a syndrome thrombocytopenic and not as a separate disease. Might not be appropriate to the classification of primary and secondary ITP, simply place it as a cause thrombocytopenic syndrome to be identified.

Key words: ITP, Dengue Hemorrhagic Fever.

medicamentos, infecciones, inmunitarias y neoplasias. Las causas más recientes incluyen a las infecciones por virus hepatotrópicos y por la bacteria *Helicobacter pylori*. Se denomina aguda cuando la enfermedad desaparece antes de seis meses, sobre todo en niños, casi siempre es viral y de alivio espontáneo en 80% de los casos; en los adultos suele tornarse crónica y las estrategias terapéuticas son variadas y no pocas veces resistentes.

En Brasil, Luiz José de Souza y colaboradores reportaron el caso de una mujer con trombocitopenia persistente después de una infección por el virus del dengue con respuestas parciales al tratamiento con esteroides.¹

En México (1997), Rodríguez Angulo y colaboradores reportaron a un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática crónica y posterior infección por dengue con hemorragias, pero buena respuesta a los esteroides.²

Existen muchos reportes de los posibles mecanismos fisiopatológicos que explican la trombocitopenia en el dengue. Los virus de éste pueden causar trombocitopenia por infección directa a los megacariocitos y plaquetas

o por la formación de anticuerpos contra las plaquetas generados por una reacción cruzada con los antígenos virales y plaquetarios.

Se reportan tres casos de trombocitopenia persistente en pacientes que padecieron dengue hemorrágico durante el brote epidémico de 2009 en Nayarit, México, y se discuten los posibles mecanismos fisiopatológicos de la trombocitopenia provocada por el virus del dengue.

Caso 1

Paciente femenina de 46 años de edad, comerciante, madre soltera, residente de Tepic, Nayarit. Su madre padecía diabetes mellitus y artritis reumatoide. La paciente sufre de migraña, es alérgica a la penicilina y al ácido acetil salicílico.

El 31 de agosto de 2009 inició con fiebre de 40°C, dolor retro-ocular, mialgias, artralgiás, conjuntivas hiperémicas y exantema en miembros pélvicos. Luego tuvo náuseas, vómitos y el exantema se extendió a los miembros torácicos y la cara. La prueba del tornique fue positiva. Dos días previos a su ingreso la hemoglobina se reportó en 14 g/dL, hematócrito 43%, plaquetas 5,000/mm³, leucocitos 3,100/mm³, proteínas en orina 30 mg y eritrocituria 12 por campo.

Ingresó al Hospital General de Tepic el 5 de septiembre de 2009, con temperatura de 37°C, tensión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca y pulso de 72 pm y frecuencia respiratoria de 18 por minuto, fondo de ojos sin alteraciones, hiperemia conjuntival, eritema facial, campos pulmonares y área cardíaca sin alteraciones, sin adenomegalias ni visceromegalias, exantema en las extremidades.

Un estudio de laboratorio reportó: 21,000 plaquetas por mm³. Un día después las plaquetas ascendieron a 29,000 por mm³, 2,000 leucocitos por mm³, albúmina 2.90 mg/dL, TGO de 193, TGP de 134 UI/L. Tres días más tarde las plaquetas descendieron a 2,000/mm³, leucocitos 2,500/mm³ sin evidencia de sangrados.

El día 9 de septiembre se la encontró con signos vitales normales, sin evidencia de sangrados, con 6,000 plaquetas por mm³ y 3,000 leucocitos por mm³. Le transfundieron seis concentrados plaquetarios. Al día siguiente, la cuenta de plaquetas fue de 16,000/mm³ y los leucocitos de 3,600/mm³.

El 11 de septiembre las plaquetas aumentaron a 25,000/mm³ y los leucocitos se normalizaron a 4,400/mm³. El volumen plaquetario medio fue de 14.0 fl (7.4 a 11). A partir

del día 8 de septiembre la paciente se trató con soluciones cristaloides y paracetamol; sólo se quejó de cefalea frontal, casi persistente, sin evidencia de sangrados por ninguna vía. Así evolucionó hasta el día del egreso, con estudios de laboratorio realizados cada día. Las plaquetas fueron aumentando cada día hasta el 16 de septiembre, cuando el recuento fue de 38,000/mm³ y los leucocitos continuaron normales. Dos días después, las plaquetas disminuyeron a 26,000/mm³.

Se le realizó aspirado de médula ósea y el reporte fue de hiperplasia de la serie megacariocítica, en diferentes estadios de maduración, con plaquetas insuficientes para mantener las concentraciones mínimas de hemostasia y eosinofilia reactiva. La determinación de anticuerpos antinucleares resultó negativa pero positiva la de anticuerpos antiplaquetarios (antiplaquetas autólogas). A partir de entonces se inició la aplicación de un gramo de metilprednisolona cada 24 horas durante tres días. Se dio de alta del hospital con 125,000/mm³ plaquetas, 16,300/mm³ leucocitos y con la indicación de 50 mg al día de prednisona.

Con el propósito de indagar cuáles eran sus concentraciones previas de plaquetas previas a la enfermedad la paciente mostró los resultados de una citometría hemática con fecha 5 de marzo de 2007, en donde la hemoglobina era de 13.1 g/dL, hematócrito 39.3%, plaquetas 289,000/mm³ y leucocitos de 7,400/mm³.

El 3 de noviembre de 2009 acudió a consulta al servicio de Hematología con un reporte de plaquetas de 22,000/mm³, por ese motivo se le inició la disminución de la prednisona y se le indicó dexametasona a dosis de 40 mg al día durante cuatro días, con cita en dos semanas. Acudió a consulta el 18 de noviembre con un recuento de plaquetas de 60,000/mm³ y se le continuó el tratamiento con el mismo esquema: dexametasona 40 mg al día durante cuatro días cada mes. Dos semanas después el reporte de plaquetas fue de 123,000/mm³. Se dejó sin tratamiento y el 18 de enero 2010 tuvo un recuento de plaquetas de 83,000/mm³. Continuó sin tratamiento y el 24 de febrero de 2010 las plaquetas fueron de 129,000/mm³.

Caso 2

Paciente femenina de 61 años de edad, residente de Tepic, Nayarit, casada, dedicada a las labores del hogar, con salpingoclasia a los 31 años, histerectomía a los 46 años por cáncer cervicouterino; padecía migraña desde hacía

20 años, sin tratamiento, hipertensa desde hace siete años, controlada con alfametildopa, y ansiedad desde hace un año, controlada con diazepam.

El 15 de agosto de 2009 inició con artralgias, cefalea frontal intensa, alzas térmicas sin cuantificar, dolor de ojos; por lo anterior acudió con un médico que le indicó una citometría hemática en la que se reportó trombocitopenia. Se envió al Hospital Civil de Tepic para continuar su atención y tratamiento.

A su ingreso el 27 de agosto de 2009, la paciente tuvo tensión arterial de 120/80 mmHg, frecuencia cardiaca y pulso de 80 por minuto, frecuencia respiratoria de 22 por minuto y temperatura de 37°C, coloración de piel y tegumentos normales, fondo de ojos normales, no se palparon adenomegalias, área cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen normal y extremidades sin anormalidades. Se tomó muestra para serología de dengue con resultado positivo para IgM e IgG. Se le realizaron estudios de laboratorio reportándose en la citometría hemática, hemoglobina de 13.5 g/dL, hematócrito de 44.5%, plaquetas 52,000/mm³, leucocitos 4,240/mm³, un día después las plaquetas fueron de 59,300/mm³, leucocitos de 4,400/mm³, TGO de 118 y TGP 95 UI/L. albúmina 3.6 g/dL. El 29 de agosto sólo refirió náusea sin algún otro malestar. La citometría hemática reportó 96,000/mm³ plaquetas, leucocitos de 4 000/mm³, y urianálisis normal. La paciente fue dada de alta del hospital con paracetamol en caso de molestias.

El 25 de septiembre 2009 la paciente fue enviada al servicio de Hematología debido a plaquetopenia de 34,000/mm³, VPM 10.6 fl (valores de referencia 6 a 10 fl), leucocitos de 6 800/mm³, hemoglobina 11.7 g/dL y hematócrito 34.9%.

El aspirado de médula ósea del 26 de septiembre de 2009 reportó disminución de la serie megacariocítica con maduración en megacarioblastos y muy pocos megacariocitos. La muestra para anticuerpos plaquetarios se reportó negativa. Se trató con 50 mg de prednisona al día y se citó a consulta en dos semanas.

El día 7 de octubre de 2009 tuvo recuento de plaquetas de 168 000/mm³, VPM 8.96 fl, leucocitos 17,700/mm³, hemoglobina 12.6 g/dL y hematócrito 37%. Se le indicó continuar con la misma dosis de prednisona y se citó dos semanas después. Volvió a consulta con un recuento de plaquetas de 204,000/mm³ y cita en un mes, sin tratamiento.

Caso 3

Paciente masculino de 27 años de edad, obrero, casado, residente de Tepic, Nayarit. Llegó al servicio de Hematología el día 3 de octubre de 2009 con 40,000 plaquetas por mm³.

Antecedentes heredo-familiares: madre con diabetes mellitus tipo 2 y padre con hipertensión arterial esencial. No fuma ni toma licor, niega enfermedades crónico-degenerativas. Cuando nació tuvo una lesión por quemadura en el pie derecho, por lo que perdió cuatro dedos, en esa ocasión fue trasfundido.

El 15 de agosto de 2009 inició con: cefalea, dolor músculo-esquelético y fiebre alta; diagnóstico: resfriado común. Se trató con penicilina benzatínica y naproxeno; dos días después tuvo melenas y hematemesis. Fue hospitalizado con diagnóstico de dengue por serología. Se trató con soluciones cristaloides, paracetamol y omeprazol. El 23 de agosto de 2009 fue dado de alta del hospital con un recuento de 52,000 plaquetas por mm³, VPM 10.9 fl (normal 7.4 a 11), leucocitos 4 200/mm³, glucosa 119 mg/dL, urea 38 mg/dL, creatinina de 0.8 mg/dL, albúmina de 3.7 g/dL, TGO 75 UI/L, TGP 87 UI/L, y tiempo de protrombina de 11.5 segundos. Posteriormente, el día 28 de agosto las plaquetas aumentaron a 105,000/mm³; sin embargo, 20 días después las plaquetas disminuyeron a 63,000/mm³ después tuvo ascensos y descensos hasta el día 3 de octubre de 2009.

El reporte del aspirado de médula ósea del 5 de octubre 2009 fue de hiperplasia de la serie megacariocítica en diferentes estadios de maduración, con trombocitos maduros, insuficientes para mantener concentraciones mínimas de hemostasia y eosinofilia reactiva. Se trató con 50 mg de prednisona al día; además se solicitó la cuantificación de anticuerpos antiplaquetarios. Desde entonces los reportes de plaquetas fueron de alrededor de 45,000 a 60,000 por mm³. El reporte de plaquetas del 23 de marzo de 2010 fue de 45,000/mm³. En la actualidad el paciente permanece sin medicamentos.

DISCUSIÓN

La púrpura trombocitopénica idiopática es una enfermedad que se diagnostica por exclusión y que se clasifica como aguda o crónica; la primera es más frecuente en niños, precedida por una infección viral y es casi siempre de alivio espontáneo; la segunda la padecen más los adul-

Cuadro 1. Características de los pacientes con trombocitopenia persistente posterior a la infección por dengue hemorrágico

Pacientes	1	2	3
Género/edad	Femenino/46	Femenino/61	Masculino/27
Nadir P/día	2 000/8	52 000/12	n.d.
Nadir L/día	2 000/6	4 240/12	n.d.
Recup Nadir P/día	60 000/20	59 300/1	52 000/1
Recup Nadir L/día	4 400/12	4 400/1	4 200/1
Días con trombocitopenia	178	40	186
Anticuerpos antiplaquetarios	Positivos	Negativos	Negativos
Aspirado de MO			
Megacarioblastos	Presentes	Escasos	Presentes
Megacariocitos	Aumentados	Escasos	Aumentados
Respuesta a esteroides	Buena	Buena	Mala
Condiciones comórbidas	no	HAS	no
Medicamentos	no	alfametildopa	no

tos, raramente secundaria a una infección viral, insidiosa y con frecuencia resistente a casi todos los esquemas terapéuticos.

En los últimos años se han encontrado asociaciones con infecciones crónicas, como: hepatitis C y *H. pylori*. Estas formas secundarias y otras, como la coexistencia con procesos inmunitarios (anticuerpos antifosfolípidicos, antinucleares, etc.), sugieren que los anticuerpos reaccionan contra antígenos plaquetarios surgidos por diferentes mecanismos. La púrpura trombocitopénica idiopática también se clasifica como primaria o secundaria. En la primaria no hay alguna enfermedad coexistente demostrable (origen idiopático), pero casi siempre un mecanismo inmunitario es el común denominador.

Lo hasta aquí expuesto invita a buscar un cambio en el paradigma de la púrpura trombocitopénica idiopática en el que debe pensarse en la existencia de un mecanismo que siempre induce la formación de anticuerpos contra las plaquetas, sólo que no siempre se demuestra.

La epidemiología de la púrpura trombocitopénica idiopática permanece pobremente entendida y demanda gran atención. La incidencia calculada es de 1.6 a 2.68 por cada 100,000 habitantes por año y la prevalencia tiene un rango de 9.5 a 23.6 por 100,000 personas. Hace poco, en un estudio de revisión de púrpura trombocitopénica idiopática efectuado en adultos se reportó una incidencia cruda de 3.9 por 100 000 PYs (95% IC 3.6, 4.1), fue mayor en las mujeres 4.5% por 100,000 PYs (95% IC 4.2, 4.9) que en los hombres 3.2% por 100,000 PYs (95% IC 2.8, 3.5).³ Cuando se utilizan citómetros automatizados la incidencia tiende a ser más alta, porque se identifican muchos pacientes asintomáticos con púrpura trombocitopénica idiopática insidiosa.

Es posible que en las regiones endémicas el dengue tenga repercusiones en la incidencia y la prevalencia de la púrpura trombocitopénica idiopática. Por desgracia, en Nayarit no existen registros epidemiológicos de púrpura trombocitopénica idiopática. Ésta es un síndrome heterogéneo en la patogénesis de la trombocitopenia y su presentación clínica es diversa. De igual manera, los casos reportados en este artículo muestran diferentes datos clínicos y de laboratorio (estados comórbidos, edad, grados de trombocitopenias, anticuerpos antiplaquetarios autólogos, diferentes formas cuantitativas y morfológicas de los megacariocitos en médula ósea y diferentes respuestas terapéuticas con los esteroides). El único dato común fue la asociación con el virus del dengue.

Existen reportes de casos de púrpura trombocitopénica idiopática asociados con virus, inmunodeficiencia adquirida, varicela zoster, hepatitis C⁴ y Epstein Barr.⁵ Hace poco, Luiz José de Souza y colaboradores reportaron un caso de púrpura trombocitopénica idiopática crónica después de haber padecido infección por dengue.¹ Se trató de una mujer de 47 años de edad, con trombocitopenia, que llegó a tener 11,500/mm³. No se le realizaron anticuerpos antiplaquetarios y el hemograma mostró hiperplasia de la serie megacariocítica, como en dos de los pacientes aquí reportados y con respuesta parcial a los esteroides, como en uno de los casos de este artículo.

La trombocitopenia pueden inducirla varios mecanismos de la fiebre por dengue: infección directa del virus a los megacariocitos y a las plaquetas, mielodepresión de tipo humoral y la depuración de plaquetas condicionada por anticuerpos contra las glicoproteínas de la membrana celular. Los anticuerpos generados por los antígenos proteicos

virales (NS-1) originan una reacción cruzada con antígenos plaquetarios,⁶ aumento de la adhesión plaquetaria a los endotelios vasculares infectados e inflamados (que forman microtrombos) con el consecuente consumo de plaquetas.⁷

En 1993 se reportó el caso de una mujer de 15 años de edad con trombocitopenia persistente posterior a una infección por dengue, presumiblemente por un proceso inmunitario, porque reaccionó adecuadamente al tratamiento con esteroides.⁸

En la púrpura trombocitopénica idiopática asociada con la infección por *H. pylori* el mecanismo fisiopatológico que induce a la trombocitopenia se debe, primero, a la generación y fijación de anticuerpos contra *H. pylori*. En ese proceso temprano las plaquetas activadas entran en contacto con el receptor de la fracción cristalizante gamma IIA (FcγIIA) y con antígenos de *H. pylori*, otras proteínas de las plaquetas, como FvW y gpIB y también interaccionan con *H. pylori*. En un proceso tardío, en la segunda generación de anticuerpos (de memoria), cuando existe otro contacto de las plaquetas con *H. pylori*, los anticuerpos atacan mediante una reacción cruzada con los antígenos plaquetarios.⁴

CONCLUSIONES

La púrpura trombocitopénica idiopática es un síndrome concomitante en diversos padecimientos clínicamente heterogéneos, cuyo común denominador es un desajuste inmunológico. Es muy posible que las fracciones estimadas en cada enfermedad que inducen a la púrpura trombocitopénica idiopática sean diferentes entre las regiones del mundo, géneros y genotipos. Por ejemplo, en Estados Unidos la incidencia de *H. pylori* se estima en 1%, mientras que en Italia y Japón es de 60%.⁴

Mientras no haya alguna enfermedad subyacente a la trombocitopenia inmunitaria (primaria) el diagnóstico será por exclusión. En la experiencia de varios autores la púrpura trombocitopénica idiopática primaria se estima en 80%,⁴ porcentaje muy alto en relación con la púrpura trombocitopénica idiopática secundaria. Sin embargo, antes, las últimas dos enfermedades asociadas con la púrpura trombocitopénica idiopática (virus de la hepatitis C y *H. pylori*) se incluían como parte de las primarias. Esto invita a la reflexión de que no existe púrpura trombocitopénica idiopática primaria, sólo que aún se desconoce la totalidad de afecciones que se asocian con la trombocitopenia autoinmunitaria.

Ahora, con el reporte de nuevos casos de púrpura trombocitopénica idiopática asociadas con virus del dengue, se refuerza aún más la hipótesis expuesta. A esto se agrega que la incidencia y prevalencia de las distintas enfermedades que inducen trombocitopenia autoinmunitaria son distintas en cada una de las regiones del mundo. Sería interesante identificar el porcentaje de pacientes con trombocitopenia permanente posterior a fiebre por dengue. Quizá haya una considerable cantidad de casos en regiones endémicas, sobre todo asintomáticos, porque hasta ahora sólo se han reportado pacientes que sufrieron dengue con trombocitopenias severas.

En los tres casos aquí reportados pudieron cuantificarse las plaquetas antes de enfermar de dengue y se comprobó que no padecían púrpura trombocitopénica idiopática crónica asintomática.

De los casos reportados en este artículo, dos llevaban seis meses con trombocitopenia; el primero con variaciones entre 80,000 y 130,000 plaquetas por mm³, sin tratamiento. En el otro paciente las plaquetas eran menos de 60,000/mm³, también sin tratamiento.

REFERENCIAS

1. De Souza LJ, Gicovate Neto C, Assed Bastos D, da Silva Siqueira EW, Ribeiro Nogueira RM, da Costa Carneiro R, Paes Barbosa Diniz Nogueira F, Vandesteem Pereira L, Soares Gouveia T. Dengue and Immune Thrombocytopenic purpura. *Dengue Bulletin* 2005;29.
2. Rodríguez-Angulo EM, Sosa Muñoz J, García-Miss MR, Farfan-Aleja, Loroño-Pino MA. A case of autoimmune thrombocytopenic purpura and dengue. *Rev Invest Clin* 1997;49:47-49.
3. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *EJH* 2009;83:83-89.
4. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009;113:6511-6521.
5. Kooter AJ, Van der Linden PWG, de Klerk G. Acute idiopathic thrombocytopenic purpura in adults following viral infections: report of two cases. *Neth J Med* 2002;60:174-176.
6. Kao-Jean Huang, Yee-Shin Lin, Hsiao-Sheng Liu, Trai-Ming Yeh, Ching-Chuan Liu, Huan-Yao Lei. Generation of anti-platelet Autobody During Dengue virus Infection. *Am J Infectious Dis* 2008;4:50-59.
7. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenia purpura. *Transfus Sci* 1998;19:253-259.
8. Leon KW, Srinivas P. Corticosteroid-responsive prolonged thrombocytopenia following dengue hemorrhagic fever. *Med J Malaysia* 1993;48:369-372.