

Púrpura trombocitopénico inmune asociado a infección por virus hepatitis C en paciente hemofílico. Caso clínico

LILIAN PILLEUX C.¹, ALEJANDRA MARTÍNEZ G.^a,
MARIO DONOSO S.², CRISTIAN CARRASCO L.³

Immune thrombocytopenic purpura associated to hepatitis C virus infection. Report of one case

Hepatitis C Virus (HCV) is a cause of secondary chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). We report a 43 year old man with mild Hemophilia A, who received blood transfusions during childhood, that consulted for epistaxis and ecchymoses. The laboratory showed a platelet count of 23.000/mm³, positive HCV serology and elevated transaminases. Steroids administered in pulses followed by oral doses resulted in a partial response requiring a second pulse and association of azathioprine. A steroidal diabetes appeared. Given his refractoriness, splenectomy and liver biopsy were performed. He continued on azathioprine maintaining a platelet count near 50.000/mm³ but continued with bleeding episodes. Liver biopsy showed a chronic active hepatitis.

(Rev Med Chile 2010; 138: 1140-1143).

Key words: Hepatitis C, chronic; Purpura, thrombocytopenic; Splenectomy.

¹Unidad de Hematología.
Instituto de Medicina.
Universidad Austral de Chile.

²Área Médica, Sección
Hematología. Hospital del
Salvador.

³Instituto de Histología y
Patología. Universidad Austral
de Chile.

^aResidente Medicina Interna.
Instituto de Medicina.
Universidad Austral de Chile.

Recibido el 30 de noviembre
de 2009, aceptado el 31 de
agosto de 2010.

Correspondencia a:
Lilian Pilleux Cepeda.
Casilla 555. Valdivia.
E-mail: lpilleux@surnet.cl

El púrpura trombocitopénico inmune (PTI) es un desorden hematológico adquirido relativamente común como causa de sangrado. Se caracteriza por destrucción plaquetaria acelerada inducida por autoanticuerpos específicos IgG dirigidos contra glicoproteínas de membrana, principalmente la GPIIb/IIIa¹, los que además alteran la producción de megacariocitos creando una causa dual de trombocitopenia².

El PTI crónico es más frecuente en adultos y puede ser primario o secundario. El primero es un diagnóstico de exclusión y el segundo se asocia, a enfermedades autoinmunes, neoplásicas e infecciosas bacterianas, como el *Helicobacter pylori*, y virales crónicas, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de hepatitis C (VHC)³.

Recientemente se ha publicado que el VHC contiene elementos estructurales que mimetizan secuencias de péptidos de la región de la GPIIIa en las plaquetas, induciendo la producción de autoanticuerpos específicos causantes del PTI⁴.

En el PTI asociado a VHC es importante excluir otras causas de trombocitopenia derivadas del compromiso hepático como secuestro plaquetario por hipersplenismo secundario a hipertensión portal y/o disminución en la producción de trombopoyetina (TPO) hepática en casos avanzados.

En relación al tratamiento, se han efectuado numerosas terapias que incluyen glucocorticoides, gammaglobulina humana e Interferón alfa (INF- α) con distintos grados de respuesta⁵.

Dado que la infección por VHC tiene una prevalencia de 2,2% en la población mundial⁶ y es la principal causa de cirrosis se presenta el caso observado en un paciente portador de hemofilia A con PTI asociado a hepatitis crónica activa por VHC.

Caso clínico

Hombre chileno, 43 años, ingeniero civil proveniente de Santiago, residente en Valdivia hace

6 años. Portador de hemofilia A leve (Factor VIII 10%) diagnosticada a los 4 años por epistaxis y hemartrosis de cadera derecha. Hasta 1998 sólo recibió transfusiones de plasma fresco congelado y crioprecipitados, posteriormente fue tratado con concentrados liofilizados de alta pureza y doble inactivación viral y antifibrinolíticos en procedimientos dentales y litotripsia por urolitiasis el 2000 sin complicaciones hemorrágicas.

En agosto de 2007 presentó epistaxis y equimosis sin traumatismos evidentes. Al mes de evolución consultó con equimosis múltiples de predominio en extremidades inferiores. En hemograma trombocitopenia de $23.000/\text{mm}^3$. Se tomó mielograma hospitalizado, previa transfusión de plaquetas y concentrado FVIII, que mostró series hematopoyéticas conservadas. Se iniciaron pulsos de solumedrol 125 mg i.v. y luego prednisona 60 mg/día p.o., observando aumento de plaquetas hasta $50.000/\text{mm}^3$ el cuarto día, siendo dado de alta.

Dentro del estudio de laboratorio destacaba: elevación de transaminasas (GOT 158/GPT 151), TTPA, tiempo de protrombina y albúmina normales, serología VHC positivo, VIH negativo, HBAgS negativo y anticuerpos antiplaquetarios circulantes negativos.

Al tercer día posterior al alta las plaquetas caen a $27.000/\text{mm}^3$. Se mantuvo la prednisona en 60 mg/día con persistencia de la trombopenia por cual se decidió nuevo pulso de solumedrol y se asoció azatioprina 100 mg/día con buena respuesta. En el transcurso del tratamiento esteroideal

desarrolló diabetes requiriendo uso de insulina y luego se estabilizó con régimen.

Dada la dependencia a corticoides e inmunosupresor en noviembre de 2007 se realizó esplenectomía electiva y biopsia hepática bajo terapia de reemplazo del factor deficiente ajustando niveles de FVIII en torno al 40% más antifibrinolíticos por diez días presentando dehiscencia de la herida operatoria en el día 21 post operatorio debiendo resuturarse. Posterior a cirugía se suspendió prednisona y se mantuvo azatioprina 100 mg/día con lo cual logró recuento de plaquetas alrededor de $50.000/\text{mm}^3$ a los 5 meses.

La biopsia esplénica demostró congestión de la pulpa roja y la hepática, hepatitis crónica con moderada actividad, colapso de la trama reticular y formación de puentes porto-portales. Hepatocitos con degeneración balonada, esteatosis microvesicular y colestasia intracelular (Figuras 1 y 2).

Evaluable por gastroenterólogo se realizó endoscopia digestiva alta que demostró várices esofágicas medianas y gastropatía congestiva, carga viral VHC (185.120 UI RNA/ml), genotipo (1b) y se indicó terapia con IFN- α y ribavirina que no realizó por razones previsionales.

Los últimos 2 años ha presentado diversos episodios hemorrágicos como hemoptisis asociado a cuadro bronquial, hematomas musculares (antebrazo y muslo), hemartrosis de rodilla y tobillo derechos, a pesar de mantener recuento plaquetario estable ($50.000/\text{mm}^3$). TTPA actual 62,3 seg y FVIII 7%.

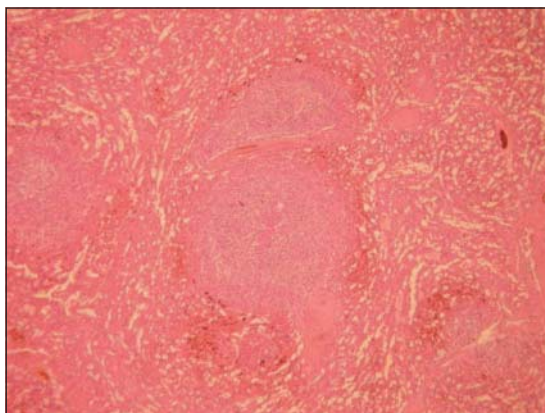


Figura 1. Corte histológico tejido esplénico demuestra congestión de la pulpa roja. Tinción HE10X.

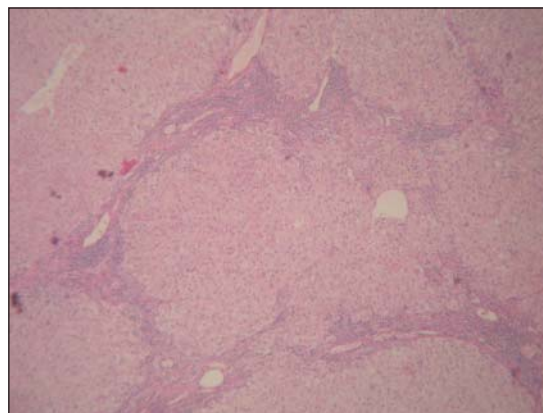


Figura 2. Corte histológico tejido hepático: se observa infiltrado inflamatorio de tipo linfocitario con formación de puentes porto-portales; los hepatocitos muestran balonización y signos de colestasis. Tinción HE 10X.

Discusión

El caso presentado evoluciona como PTI crónico en un paciente hemofílico que se infecta con VHC por transfusiones de hemoderivados previo a la existencia de tamizaje para este agente en los Bancos de Sangre de Chile. Evoluciona sin respuesta a corticoides ni a esplenectomía, con complicaciones derivadas del tratamiento farmacológico observándose aumento de las manifestaciones hemorrágicas atribuibles a su hemofilia A leve que era oligosintomática hasta antes de la trombocitopenia, situación que se debe a la potenciación de dos patologías hemorragíparas objetivado por un descenso de los niveles de FVIII.

La infección crónica por VHC se puede asociar a trombocitopenia la cual puede presentarse con o sin enfermedad hepática evidente o esplenomegalia, pudiendo ser diagnosticada en forma errónea como PTI primario⁷. La proteína E2 del VHC induciría la activación clonal de una subpoblación de linfocitos B, los que producirían autoanticuerpos contra las glicoproteínas plaquetarias que no sólo destruyen las plaquetas circulantes sino que también afectan la maduración megacariocítica y con ello la respuesta compensatoria medular². La presencia de anticuerpos antiplaquetarios asociado a VHC es frecuente, aunque no siempre se acompaña de trombocitopenia⁸. Sin embargo, a pesar de su rol patogénico actualmente no se recomienda la realización de anticuerpos antiplaquetarios en el estudio de PTI puesto que tienen una baja sensibilidad (49-66%) y regular especificidad (88-92%)⁹⁻¹¹.

En relación al tratamiento del PTI asociado a infección por VHC, existen series de casos con nula respuesta a glucocorticoides y otras en que se alcanza alrededor de 50%¹², además se ha demostrado que el uso de terapia corticoidal produce un aumento en la carga viral de estos pacientes.

El manejo con gammaglobulina humana i.v. o anti-RhD (WinRho®), cuando los glóbulos rojos son Rh(D) positivo, ha demostrado efectividad en el alza del recuento plaquetario en pacientes con serología positiva para VHC. Los tratados con INF- α responden en 50 a 80%¹³ siendo más frecuente en aquellos que experimentan un descenso del RNA de VHC, de las transaminasas y crioglobulinas, todo lo cual puede resumirse a que la respuesta hematológica estaría condicionada a la efectividad de la terapia antiviral.

Actualmente, se han estudiado algunos factores estimulantes de trombopoyetina como Eltrombopag y Romiplostim (AMG531). El primero es una molécula no peptídica y el segundo es un péptido ligado al fragmento Fc de IgG. Ambos se unen a los receptores de trombopoyetina promoviendo la diferenciación megacariocítica. Estudios fase II y III en pacientes con PTI secundario a VHC refractarios a terapia convencional tratados con Eltrombopag sugieren que podría permitir el inicio de antivirales a una mayor cantidad de pacientes debido a la recuperación de bajos recuentos plaquetarios iniciales^{14,15}. Se ha descrito que estos factores estimulantes de la trombopoyesis podrían producir trombocitopenia de rebote una vez suspendido el tratamiento, trombosis e inducir fibrosis de la médula ósea por lo que aún faltan mayores estudios para determinar su seguridad^{5,14,16}.

Este caso apoya la recomendación de realizar tamizaje para infección por VHC en los pacientes que presentan trombocitopenia crónica, en especial a aquellos con factores de riesgo: múltiples parejas sexuales, uso de sustancias ilícitas intravenosas, politransfundidos o que provengan de un área de alta prevalencia de infección por VHC. El riesgo de transmisión de la infección por productos sanguíneos persiste y se estima en 1/276.000 transfusiones con donantes a repetición¹⁷.

Como conclusión, el manejo del púrpura trombocitopénico en portadores de VHC debería efectuarse con terapia antiviral específica y evitar el uso de corticoides que pueden aumentar la carga viral deteriorando la función hepática y generando comorbilidad metabólica que además afecta los procesos de reparación tisular. La coagulopatía congénita no contraindica la estrategia quirúrgica, siempre y cuando esta se realice con terapia de reemplazo del factor deficiente en cantidad y calidad adecuada. Sin embargo, la asociación de púrpura trombocitopénico en un paciente hemofílico deteriora su calidad de vida como lo demuestra el caso expuesto.

Referencias

1. Rajan SK, Espina BM, Liebman HA. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005; 129: 818-24.

2. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning ET. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* 2009; 113: 6511- 21.
3. Weksler BB. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (suppl 1): 13-9.
4. Aster R. Molecular mimicry and immune thrombocytopenia. *Blood* 2009; 113: 3887-8.
5. Gernsheimer TB. The Pathophysiology of ITP Revisited: Ineffective Thrombopoiesis and the Emerging Role of Thrombopoietin Receptor Agonists in the Management of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Hematology* 2008: 219-26.
6. World Health Organization and Viral Hepatitis Prevention Board. Global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hepat* 1999; 6: 35-47.
7. Pivetti S, Novarino A, Merico F, et al. High prevalence of autoimmune phenomenon in hepatitis C virus antibody positive patients with lymphoproliferative and connective tissue disorders. *Br J Haematol* 1996; 95: 204-11.
8. Panzer S, Seel E, Brunner M, et al. Platelet autoantibodies are common in hepatitis C infection, irrespective of the presence of thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2006; 77: 513-7.
9. Provan D, Stasi R, Newland A, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168-86.
10. Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, et al. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood* 1996; 88: 194-201.
11. Mc Millan R, Wang L, Tani P. Propective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* 2003; 1: 485-91.
12. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, López-Medrano E, et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naive hepatitis C virus infection: clinical description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 87-96.
13. Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, Nyberg LM, McHutchinson J, Viernes E. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2040-5.
14. Newland A. Emerging strategies to treat chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol Suppl* 2008; (69): 27-33.
15. Mchutchinson JG, Dushieko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007; 357: 2227-36.
16. Bussel J, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641-9.
17. Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 2002; 42: 975-9.