

Características Laboratoriais da Púrpura Trombocitopênica Imunológica: uma breve revisão.

Cristianilde Kele C. Padilha

Resumo

A Púrpura Trombocitopênica Imunológica (PTI) é uma desordem hematológica que configura a produção de autoanticorpos contra proteínas plaquetárias, gerando assim uma agressão do sistema imunológico contra as mesmas, e por esse motivo o principal sinal laboratorial da PTI é geralmente a queda do número de plaquetas por destruição. O diagnóstico é sobretudo controverso, baseado na história clínica e exame físico do paciente assim como na exclusão de patologias que tem a plaquetopenia em sua evolução. No exame físico é possível a visualização de petéquias, equimoses, sangramentos na mucosa nasal, gengival e do trato gastrointestinal assim como do sistema nervoso central. O exame laboratorial de relevância inicial é o hemograma completo seguido do esfregaço sanguíneo para a confirmação do baixo número de plaquetas no sangue periférico, e exclusão de patologias como: Mielodisplasias, linfomas, anemias hemolíticas autoimunes, etc. O mielograma é muito usado principalmente em caso de pacientes acima de 60 anos com suspeita de doenças mielodisplásicas. Ainda que os testes que identificam os auto anticorpos (IgG) responsáveis pela desordem têm grande valor clínico, mas devido a sua presença também em hepatopatias e síndromes mielodisplásicas estes são vistos como pouco específicos para o diagnóstico da PTI. Um dos avanços são as pesquisas dos sistemas de aloantígenos plaquetários humanos (HPAs), já que estudos realizados identificaram que o sistema HPA-5b está presente mais frequentemente em pacientes com PTI confirmada que em pacientes sem a doença. Entretanto para o aperfeiçoamento do diagnóstico da PTI, com o fim de maior agilidade e melhor definição do padrão diagnóstico esses estudos ainda são uma realidade em desenvolvimento em favor da saúde e bem estar dos pacientes.

Palavras-Chave: Púrpuras, Trombocitopenia. Diagnóstico laboratorial.

Resumen

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es un trastorno hematológico que establece la producción de autoanticuerpos frente a proteínas de plaquetas, la generación de un sistema inmune agresiva contra ellos, y por lo tanto el principal signo de laboratorio de PTI es generalmente el caen en las plaquetas para su destrucción. El diagnóstico es particularmente

polémico, sobre la base de la historia clínica y examen físico del paciente así como la exclusión de las enfermedades que tienen un recuento bajo de plaquetas en su evolución. En el examen físico, es posible visualizar petequias, equimosis, sangrado de la mucosa nasal, gingival y el tracto gastrointestinal, así como el sistema nervioso central. La relevancia inicial de prueba de laboratorio es el recuento sanguíneo completo seguido de frotis de sangre para confirmar el bajo número de plaquetas en la sangre periférica, y la exclusión de enfermedades como mielodisplasia, linfomas, anemias hemolíticas autoinmunes, etc. El mielograma es muy utilizado principalmente para pacientes mayores de 60 años con enfermedades mielodisplásicas sospechosos. Aunque las pruebas que identifican los autoanticuerpos (IgG) responsables de este trastorno tienen un gran valor clínico, pero debido a su presencia también en la enfermedad hepática y los síndromes mielodisplásicos estos son vistos como poco específica para el diagnóstico de la PTI. Una de las novedades es la investigación de los sistemas de aloantígeno plaquetas humanas (PAH), ya que los estudios identificaron que el sistema HPA-5b está presente con más frecuencia en pacientes con PTI confirmado en pacientes sin la enfermedad. Sin embargo, para mejorar el diagnóstico de la PTI, con miras a una mayor flexibilidad y una mejor definición del diagnóstico estándar estos estudios son todavía una realidad en el desarrollo de la salud y el bienestar de los pacientes.

Palabras clave: Púrpura, Trombocitopenia, Laboratorio de diagnóstico.

Introdução

Púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) ou idiopática, como antes era descrita, é uma patologia hematológica caracterizada pela produção de auto anticorpos, geralmente da classe (IgG), contra as proteínas de membrana das plaquetas presentes na circulação sanguínea, sendo mais comum contra o complexo IIb e IIIa. Conseqüentemente após essa sensibilização as mesmas são retiradas da circulação pelo sistema retículo endotelial (SRE) do baço, isso ocorre depois que o organismo inicia um processo de não reconhecimento dessas células como própria. (FIGUEIREDO et al., 2011; ZAGO et al., 2004)

Por esse motivo uma das principais características laboratoriais identificadas no hemograma em pacientes com PTI é a trombocitopenia severa na maioria dos casos. Clinicamente a PTI apresenta-se com sintomas como: sangramentos severos, equimoses, petéquias, menorragias, sangramentos das mucosas, do trato gastrointestinal, da gengiva podendo atingir o sistema nervoso central. (ZAGO et al., 2004)

Dados internacionais indicam que dentre 100.000 crianças 3-8 novos casos de crianças com PTI podem surgir, com idades entre 2 a 5 anos, tendo maior predomínio do sexo masculino. A incidência entre os adultos é de 1,6-2,7 novos casos a cada 100.000 pessoas ao ano, sendo que o sexo feminino é muito mais frequente que o sexo masculino, os dados epidemiológicos no Brasil até hoje ainda são muito pouco elucidados. (BRASIL, 2013; FIGUEIREDO et al., 2011)

A PTI pode manifestar-se na forma aguda e crônica sendo que na forma aguda afeta principalmente crianças, com pico de incidência entre 2 e 4 anos, podendo apresentar plaquetopenia de $<20.000/\mu\text{L}$ sintomática a menos de uma semana, sendo que a solução pode ser

espontânea sem necessidade de tratamento. Na forma crônica a PTI é insidiosa atinge com maior frequência adultos, 30% a 40% dos pacientes adultos são assintomáticos, podendo surgir sintomas após 2 meses do surgimento a doença, sendo que a maioria apresenta contagem de plaqueta $> 20.000/\mu\text{L}$. (BRASIL, 2013; FIGUEIREDO et al., 2011; BORGES et al., 2006)

O diagnóstico é de exclusão e pode ser facilmente esclarecido se realizado a análise da história clínica do paciente acompanhado de uma avaliação física junto ao hemograma completo e estudo do esfregaço sanguíneo, o mielograma normalmente não é necessário, apenas em caso de exclusão de mielodisplasias. A anamnese e o exame clínico realizado pelo profissional de saúde são de extrema relevância para determinação do diagnóstico, levando a importância ao determinar a evolução da fase da doença, se aguda ou crônica. Além disso, deverá ser realizado diagnóstico diferencial através da exclusão de outras patologias, como: linfomas, LES, artrite reumatoide, infecções pelo HIV e HCV ou a possibilidade da indução por drogas que podem ter em sua evolução clínica a queda do número de plaquetas. (MCPHERSON; PINCUS, 2012; ZAGO et al., 2004; BRASIL, 2013; BRAGA et al., 2003)

O tratamento deve ser moldado a cada tipo de paciente, levando em consideração o nível da trombocitopenia o estilo de vida da pessoa que pode trazer diversos riscos ao tratamento. Porém o objetivo geral é a redução da destruição das plaquetas no sangue periférico e consequentemente a tentativa em restabelecer a quantidade das plaquetas a valores mais próximos do normal na circulação sanguínea, evitando assim ocasionalmente quadros hemorrágicos. Os corticosteróides como a prednisona é o tratamento primário no caso de PTI, resultando em sucesso na maioria dos casos e levando a elevação das plaquetas e ao controle da hemorragia. Outro tipo de manejo realizado para o controle imediato principalmente é a administração de imunoglobulinas humanas, a fim de bloquear a ação dos macrófagos evitando assim a destruição das plaquetas. A esplenectomia é vista como segundo plano em casos de pacientes não responsivos aos tratamentos antes citados ou que apresentaram remissão após a suspensão do tratamento. A indicação é para pacientes com valores plaquetários constantes abaixo de $20.000 \mu\text{L}$ e com sinais hemorrágicos (FIGUEIREDO et al., 2011; MCPHERSON; PINCUS, 2012; SILVA; HASHIMOTO, 2006). O presente trabalho tem como objetivo a apresentação breve sobre as características laboratoriais da PTI.

Discussão

Dentre todas as trombocitopenias a Púrpura Trombocitopênica Imunológica é uma das principais causas das plaquetopenias por consumo no sangue periférico, vista como uma patologia do tipo imunomediada adquirida com evolução geralmente benigna as razões para a sua formação ainda não são bem esclarecidas, por este motivo é chamada de idiopática. (FIGUEIREDO et al., 2011)

A PTI tem como fisiopatologia a diminuição da meia vida das plaquetas que varia de 8-10 dias na circulação sanguínea devido a sua sensibilização por anticorpos que são produzidos contra as proteínas existentes na membrana das plaquetas, mais frequentemente essas proteínas são do complexo IIb ou IIIa. A partir desse processo as plaquetas ligadas a esse tipo de

anticorpos não são mais reconhecidas como próprias e são retiradas da circulação através do baço. A contagem de plaquetas circulantes no sangue varia de 150 a 450.000/ μL em condições fisiológicas normal. A sua produção acontece na medula óssea, primeiramente como megacariócitos que são formados a partir da linhagem mielóide, assim como as hemácias. Então após a maturação, o citoplasma dos megacariócitos se fragmenta formando entre 1.000 e 5.000 plaquetas, porém não são consideradas células pela falta do núcleo e da capacidade em realizar a divisão celular. (FIGUEIREDO et al., 2011; ZAGO et al., 2004)

A PTI é uma trombocitopenia não relacionada a nenhuma outra doença por esse motivo é dita idiopática, todavia pode ser primária ou secundária a outras patologias com evolução aguda ou crônica. Atinge crianças e adultos, sendo que em crianças normalmente a evolução é do tipo aguda, com acometimento igualitário entre ambos os sexos o seu curso em geral é limitado com solução espontânea, podendo ser secundária a infecções virais e vacinações. Em até 5% dos casos pode evoluir para cronicidade do quadro. Em adultos a PTI é mais comum manifestar-se cronicamente com sinais e sintomas após 2 meses, normalmente o diagnóstico ocorre ao acaso, a faixa etária mais atingida está entre 30 e 50 anos, sendo que as mulheres são as mais afetadas. (ATALLA; HALLACK, 2009; DELGADO et al., 2009; BORGES et al., 2006)

O diagnóstico clínico é um dos fatores mais importantes para a investigação da PTI, a história clínica trazida pelo paciente é de enorme valor para que o médico possa direcionar o caso levando em consideração sangramentos repentinos em pacientes aparentemente saudáveis, com infecções virais e vacinações recentes. Na avaliação física podem ser visualizadas manchas roxas do tipo equimoses, petéquias, menorragia assim como sangramento da mucosa (gengival, nasal, trato urinário e digestivo) e mais raramente do sistema nervoso central. O quadro laboratorial favorável para o surgimento desses sintomas é a contagem plaquetária abaixo de 20.000/ μL , podendo ser mais frequente ainda quando apresentar valores $< 10.000/\mu\text{L}$. (ZAGO et al., 2004; FIGUEIREDO et al., 2011; MCPHERSON; PINCUS, 2012)

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da PTI é ainda pouco específico com a falta de um padrão diagnóstico *gold standart*, a conclusão diagnóstica se torna muito variada. Entretanto o diagnóstico é ainda realizado através da exclusão de determinadas patologias que podem ser relacionadas a muitos dos sinais e sintomas clínicos da PTI, assim como: Lúpus eritematoso sistêmico, doenças linfoproliferativas, anemias hemolíticas autoimunes, infecções virais (HIV e HCV), sendo que a sua manifestação pode ser primária ou secundária a estas patologias. (BORGES et al., 2006; FIGUEIREDO et al., 2011; ZAGO et al)

O quadro laboratorial é apresentado através do hemograma completo acompanhado da análise do esfregaço sanguíneo. Os resultados podem apresentar-se normais em muitos casos, mostrando apenas uma trombocitopenia de moderada a intensa, podendo ou não ser acompanhada de leucocitose quando em caso de associação com infecções virais. A anemia também é uma possibilidade devido a ocorrência de sangramento mucoso e ou hemorragias. O esfregaço sanguíneo deve ser analisado para a confirmação do baixo número de plaquetas,

podendo também eliminar a possibilidade da falsa plaquetopenia causada pela agregação plaquetária induzida pelo ácido etilenodiamino-tetra-acético o EDTA, assim como alterações da série branca e vermelha que podem indicar patologias como leucemias, anemia megaloblástica, mieloma múltiplo dentre outras. A presença de macro plaquetas deve ser devidamente levada em consideração por ser uma das frequentes características na PTI, indicando a intensa atividade medular a fim de repor o número de plaquetas destruídas no sangue periférico. (BORGES et al., 2006; FIGUEIREDO et al., 2011; ZAGO et al; SILVA; HASHIMOTO, 2006)

O mielograma é quase sempre desnecessário utilizado mais em caso de pacientes idosos com suspeita de síndrome mielodisplásica, na PTI os megacariócitos podem ser normais ou aumentados confirmando assim a plaquetopenia periférica. O uso de teste para determinação dos auto anticorpos contra as glicoproteínas plaquetária, normalmente contra o complexo glicoprotéico IIb e IIIa, ainda é discutível devido o fato que esse tipo de anticorpo pode estar presente também em pacientes com trombocitopenia não imune relacionada a hepatopatias ou síndromes mielodisplásicas, dentre outras, conseqüentemente é considerado um teste com pouca sensibilidade para o diagnóstico da PTI.(FIGUEIREDO et al., 2011; ZAGO et al; MCPHERSON; PINCUS, 2012)

Estudos mostram que existem sistemas aloantígenos plaquetários humanos (HPAs) relacionados a maior ocorrência da Púrpura Trombocitopênica Imunológica, o sistema HPA-5b foi encontrado mais frequentemente em pacientes com PTI do que em pessoas sem a doença, sendo assim associado a PTI crônica e a rejeição contra enxerto, porém pode está presente também na PTI aguda. Porém o diagnóstico da Púrpura Trombocitopênica Imunológica ainda tem uma longa jornada de estudos até a conclusão e definição de um padrão diagnóstico concreto e seguro. (CASTRO, 2004)

O diagnóstico diferencial é sempre importante ser realizado para assim possa ser excluído outras causas de trombocitopenia, as púrpuras trombocitopênicas trombóticas (PTT), coagulação intravascular disseminada (CIVD), sequestro plaquetário pelo hiperesplenismo são algumas das causas de maior conflito diagnóstico, devido as características laboratoriais serem parecidas a PTI, porém existem detalhes a serem avaliados para a diferenciação entre elas, na CIVD assim como na PTT é comum a presença de células sanguíneas defeituosas, como as hemácias principalmente, que sofrem dilacerações no trânsito sanguíneo no caso dessas patologias está muito dificultado pela presença de trombos no decorrer dos vasos sanguíneos, causando a formação de células com formas bizarras, chamadas de esquizócitos, a hemólise é intensa levando assim a elevação da desidrogenase láctica (DHL) e na avaliação do esfregaço sanguíneo também é possível a observação de policromasia, pontilhado basofílico, eritroblastos e reticulocitose. (FIGUEIREDO et al., 2011; ZAGO et al; MCPHERSON; PINCUS, 2012)

A diferenciação com a trombocitopenia hereditária também deve ser avaliada com cuidado para assim evitar tratamentos com corticoides, imunoglobulinas intravenosas e esplenectomia desnecessariamente. A associação com outros distúrbios autoimunes como Lúpus eritematoso sistêmico LES, alterações autoimunes da tireoide e síndrome de anticorpos antifosfolípidios devem ser pesquisados quando houver a presença de esplenomegalia e ou

linfonodomegalia que podem indicar doenças linfoproliferativas. Em caso de combinação da PTI com anemia hemolítica autoimune é importante ser realizada a pesquisa de Coombs para a detecção de auto anticorpos. (FIGUEIREDO et al., 2011; ZAGO et al; MCPHERSON; PINCUS, 2012)

O tratamento inicial da PTI é fundamentado e em geral direcionado a elevação dos níveis plaquetários e em cessar o quadro hemorrágico, para isso é feito o uso de corticosteróides como a prednisona, a administração de imunoglobulina humana em altas doses a fim de inativar os receptores Fc dos macrófagos resultando no controle da destruição das plaquetas no sangue periférico. Recentemente outra possibilidade de terapia vem sendo introduzidas no tratamento de doenças autoimunes, o Rituximab é um medicamento que apresenta pouco efeito colateral e que serve para tratar pacientes com linfoma de células B, é um anticorpo monoclonal contra antígenos CD20 presente nos linfócitos B. Foram testados em pacientes com outras doenças autoimunes, e teve como resultado a remissão com período prolongado do quadro do paciente, assim esse medicamento entrou nas opções terapêuticas da PTI. Entretanto em caso de pacientes não responsivos a nenhum desses tratamentos a esplenectomia que é a retirada definitiva do baço, órgão envolvido na destruição das plaquetas sensibilizadas com os autoanticorpos, é considerado o último procedimento para a remissão da doença. (SCHEINBERG et al., 2003; CASTRO, 2004; ZAGO et al., 2004; FIGUEIREDO et al., 2011)

Conclusão

Dessa forma concluímos que o diagnóstico da PTI ainda é um grande desafio para a área médica, por demandar avaliação cuidadosa a fim de excluir ou identificar qualquer outro distúrbio que possa está associado ou mesmo dificultando sua identificação, para que então o tratamento do paciente seja melhor direcionado, conquistando o controle e ou cura mais rápida da doença.

Em contrapartida, muitos estudos vêm sendo realizados com o objetivo de melhor concluir e mais rápido distinguir a PTI em pacientes, porém sabemos que frutos desse trabalho ainda estão em desenvolvimento e por hora a melhor conduta é a atenção e cuidado dos profissionais da medicina ao ouvir a história clínica do paciente e observar sua condição física com o propósito de oferecer a melhor resposta ao paciente.

Referências

ATALLA, A.; HALLACK, N, A. **Púrpura trombocitopênica imune na criança: qual a nossa realidade?**. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009, vol.31, n.1, 3-4 p.

BORGES, A. C. et al. **Púrpura trombocitopênica idiopática e linfoma não-Hodgkin de células T na infância.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2006, vol.28, n.1, 73-75 p.

BRAGA, J. A. P.; et al. **Púrpura trombocitopênica imunológica como manifestação inicial de lúpus eritematoso sistêmico juvenil.** *Rev. Bras. Reumatol.* 2003, vol.43, n.6, 392-396 p.

BRASIL. Portaria nº 1.316, de 22 de novembro de 2013. **Dispõe sobre a aprovação do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Púrpura Trombocitopênica Idiopática.** Ministério da Saúde. Secretária de atenção à Saúde, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt1316_22_11_2013.html

CASTRO, V. **Estudo dos polimorfismos dos sistemas de aloantígenos plaquetários humanos (HPA) em doenças hemorrágicas e trombóticas.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2004, vol.26, n.4, 292-293 p.

DELGADO, R. B.; VIANA, M. B.; FERNANDES, R. A. F. **Púrpura trombocitopênica imune da criança: experiência de 12 anos em uma única instituição brasileira.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009, vol.31, n.1, 29-36 p.

FIGUEIREDO, M. S.; et al. **Hematologia: Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da unifesp-EPM.** 1ª edição. Barueri, SP: Manole, 2011. 662 p.

MCPHERSON, R. A.; PINCUS, M. R. **Diagnósticos Clínicos e Tratamentos por Métodos Laboratoriais de Henry.** 21ª edição. Barueri, SP: Manole, 2012. 1638 p

SCHEINBERG, M.; SCHLACK, N. H.; KUTNER, J. M.; RIBEIRO, A. A. F. **Rituximab: uma alternativa terapêutica para o tratamento da trombocitopenia imunológica.** *Rev. Bras. Reumatol.* 2003, vol.43, n.4, 272-273 p.

SILVA, P. H.; HASHIMOTO, Y. **Coagulação: visão laboratorial da hemostasia primária e secundária.** Rio de Janeiro-RJ: Editora REVINTER, 2006. 136 p.

ZAGO, M. A.; FALÇÃO, R.P.; PASQUIM, R. **Hematologia Fundamentos e Práticas.** 2ª Reimp. 1ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2004. 1081 p.

Endereço para correspondência: Qs 12 conjunto 4b casa 24. CEP: 71825-214. Riacho Fundo I. Brasília-DF.

Endereço de Email: criskellepadilha@gmail.com