

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNOLÓGICA

Marissandra Carvalho de Souza¹

Resumo

As púrpuras são doenças hemorrágicas que se caracterizam por sangramentos mucocutâneos, causados por deficiência numérica ou funcional das plaquetas e dos vasos, atinge pequena parcela da população, mas pode surgir em qualquer pessoa. O quadro clínico ajuda definir o tratamento e o diagnóstico é de exclusão, baseando-se no exame clínico e no resultado do hemograma. Uma vez constatado que o número de plaquetas está baixo, é de suma importância fazer o diagnóstico diferencial, porque doenças como a síndrome da imunodeficiência adquirida, lúpus, leucemias e certas infecções virais também provocam queda no número de plaquetas. Embora de fácil diagnóstico, a PTI tem um tratamento que pode ser só expectante ou complexo envolvendo diferentes drogas e substâncias e até cirurgia, e a avaliação deve ser individualizada.

Palavras-Chave: plaquetas; hemograma; tratamento

Abstract

The purple are bleeding disorders that are characterized by mucocutaneous bleeding, caused by numerical or functional deficiency of platelets and vessels, reaches small portion of the population, but can occur in anyone. The clinical picture helps define the treatment and diagnosis is one of exclusion, based on clinical examination and results for the CBC. Once found that the platelet count is low, it is of paramount importance to make the differential diagnosis because diseases such as acquired immunodeficiency syndrome, lupus, leukemia and certain viral infections also cause a

¹Marissandra Carvalho de Souza, Pós Graduação em Hematologia Laboratorial e Banco de Sangue pela Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto.

drop in the number of platelets. Although easy to diagnose, PTI has a treatment that can only be expectant or complex involving different drugs and substances and even surgery, and the evaluation should be individualized.

Keywords: platelets; blood count; treatment

Introdução

A púrpura trombocitopênica imunológica ou autoimune (PTI) é uma doença hematológica frequente, que se caracteriza pela produção de autoanticorpos dirigidos contra proteínas de membrana plaquetária e também contra o complexo glicoprotéico IIb/IIIa, levando á sensibilização das plaquetas que serão fagocitadas por macrófagos. É a causa mais comum de trombocitopenia adquirida afetando uma pessoa a cada 10.000, sendo que metade são crianças.

A hipótese de que a trombocitopenia é induzida por anticorpos deu-se á partir de estudos em que o sangue total ou plasma de pacientes com PTI era transfundido para voluntários normais, causando nestes trombocitopenias, sendo que quanto mais plasma fosse transfundido, mais intensa seria a queda das plaquetas.

A PTI pode ser aguda (início súbito, geralmente temporário) ou crônica (de longa duração). A maioria das crianças (80 a 90%) apresenta a PTI aguda, enquanto a maioria dos adultos apresenta PTI crônica. As crianças geralmente se recuperam dentro de alguns meses, recebendo ou não um tratamento, enquanto nos adultos a remissão espontânea ocorre em menos de 10% dos pacientes. A remissão é possível mesmo se o paciente é considerado como tendo PTI crônica.

Podem ser observados três tipos de PTI, distintos quanto ao comportamento clínico e resposta ao tratamento:

- . PTI clássica ou autoimune crônica, que afeta pacientes entre a terceira e quarta décadas de vida, com predomínio no sexo feminino, não estando associada á infecção prévia, apresentando curso crônico e benigno.

- . PTI aguda, com maior incidência na infância, afetando ambos os sexos, geralmente precedida de infecção viral ou vacinação, com curso limitado e não recorrente.

. PTI associada á outras doenças, de natureza autoimune ou neoplásica, caracterizada por distúrbio do sistema imunológico. As doenças mais comumente associadas são o lúpus eritematoso sistêmico, doenças autoimunes da tireoide, doenças linfoproliferativas, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, após quimioterapia e radioterapia, e após transplante de medula óssea.

Na literatura tem sido descrito um risco aumentado dos pacientes com PTI de desenvolver lúpus eritematoso sistêmico (LES), principalmente quando a PTI evolui de forma crônica. Segundo alguns autores, cerca de 1% a 23% dos pacientes com PTI, durante sua evolução, apresentam critérios diagnósticos para lúpus.

Diagnóstico

O diagnóstico de PTI é baseado no quadro clínico que consiste em sangramento cutâneo abrupto com petéquias e equimoses, podendo estar acompanhado de sangramento mucoso, com epistaxe, gengivorragia, menorragia, hematúria, sangramento no trato gastrointestinal e no sistema nervoso central, geralmente com historia familiar negativo.

O baço é o responsável pela retirada de plaquetas senescentes da circulação sanguínea, cerca de 1/3 do total das plaquetas produzidas são retidas no baço em situação fisiológica, compondo o *pool* plaquetário esplênico.

Na esplenomegalia, o número de plaquetas pode cair proporcionalmente ao aumento do baço, causando trombocitopenia periférica, porém o número total de plaquetas produzidas não se altera.

A ocorrência de esplenomegalia pode ser observada em crianças em associação ao quadro infeccioso que precede a PTI. Em adultos a esplenomegalia exige atenção, lembrando a presença de doenças linfoproliferativas ou doenças autoimunes.

Nos exames laboratoriais o hemograma mostra intensa trombocitopenia, sendo menor que 5.000/ μ l, com aumento do tempo de sangramento. Pode ocorrer leucocitose com neutrofilia ou com atipia linfocitária nos casos associados à infecção viral e pode haver anemia por hemorragia.

A falsa trombocitopenia causada por agregação plaquetária é visto em conjunto com o uso de anticoagulantes ou pelo satelitismo, onde as plaquetas se aderem aos neutrófilos e eventualmente nos monócitos. Acontece devido a autoanticorpos do tipo IgG, podendo ser IgM ou IgA, são dirigidos contra as glicoproteínas da membrana plaquetária, que se tornam ativas na presença do anticoagulante, não estando associados

á doenças ou drogas. Os agregados plaquetários são reconhecidos e contados pelo aparelho de automação como uma única partícula, explicando a queda no número de plaquetas.

Em muitos casos é dispensável a realização do mielograma, mas ele é fundamental em pacientes com suspeita de outras doenças, principalmente em pacientes idosos, com possibilidade de apresentarem mielodisplasia.

A determinação direta ou indireta da presença de autoanticorpos contra proteínas da membrana plaquetária não é obrigatória para o diagnóstico, mas ocorre em 70% a 80% dos casos, porém é inespecífica, pois também está elevada em trombocitopenias de origem não imunológica.

O diagnóstico de PTI é de exclusão das demais causas de trombocitopenia por consumo periférico das plaquetas tais como hiperesplenismo, hepatopatia ou coagulação intravascular disseminada, sendo estas condições de fácil reconhecimento pelo clínico.

Fisiopatologia

A depuração das plaquetas no fígado e no baço é acelerada quando as plaquetas estão revestidas por autoanticorpos da classe IgG que ligam-se aos receptores Fc expressos em macrófagos teciduais. Como consequência em alguns indivíduos produz-se um aumento compensatório na produção de plaquetas na medula óssea, ao passo que, em outros, a produção diminui por destruição intramedular das plaquetas por macrófagos, ou por inibição da hematopoese megacariocitária. Os níveis de trombopoietina não se elevam o que traduz a quantidade normal de megacariócitos presentes na medula óssea.

Os anticorpos são dirigidos a antígenos plaquetários, podendo ocorrer produção de anticorpos contra múltiplos antígenos, simultaneamente. Após o início do processo de destruição plaquetária, pode haver a exposição de outros antígenos plaquetários (neoantígenos), que suscitam um aumento na produção dos anticorpos e que podem acentuar ou estabelecer a plaquetopenia.

Os anticorpos anômalos originam-se de células B selecionados por mutação somática, o que foi verificado por sequenciamento genético dos anticorpos ligados às glicoproteínas plaquetárias.

Outras alterações imunes verificadas na PTI são o aumento do número de linfócito T positivo para HLA-DR, bem como do número de receptores solúveis para interleucina2. Há também casos em que ocorre elevação das citocinas de linhagem T

helper de tipo 1 e, nesses pacientes, os fragmentos de glicoproteínas IIb/IIIa estimulam a síntese de anticorpos, em lugar das proteínas normais.

Parece existir uma base genética para a ocorrência da PTI, que tem sido identificada em gêmeos monozigóticos e em certos grupos familiares nos quais existe uma maior tendência para a produção de autoanticorpos.

Estudos com radioisótopos demonstraram que alguns pacientes apresentam também redução da produção de plaquetas pela medula óssea, pela ação dos autoanticorpos nos megacariócitos.

Tratamento

A terapêutica atualmente proposta para PTI pode abranger a intervenção na síntese de anticorpos e nos mecanismos de produção, sensibilização e eliminação das plaquetas do organismo.

O tratamento da PTI inclui o uso de corticosteróides, esplenomegalia e a imunoglobulina intravenosa em altas doses, sendo que os casos resistentes a estes tratamentos recebem tratamentos alternativos, incluindo agentes imunossupressores.

O objetivo do tratamento deve ser a resolução do quadro hemorrágico e a elevação da contagem de plaquetas, portanto não se visa à normalização da contagem de plaquetas, mas sim tratar pacientes sintomáticos, com sangramento cutaneomucoso que, em geral, apresentam contagem de plaquetas abaixo de 30.000/ μ l.

Considerando que a PTI é uma doença benigna e de curso crônico, não se deve tratar pacientes assintomáticos.

O tratamento inicial com o corticosteróide na maioria dos casos existe resposta com melhora do quadro hemorrágico, encurtamento do tempo de sangramento, porém o aumento da contagem das plaquetas é mais lento.

O efeito do corticóide envolve vários mecanismos de ação, sendo que a resposta imediata deve depender do bloqueio da capacidade fagocitária do sistema de monócitos e macrófagos; redução da síntese de autoanticorpos; aumento da produção de plaquetas na medula óssea, provavelmente por reduzir a ligação dos anticorpos com megacariócitos.

No início de 1980 preparações de imunoglobulinas para uso intravenoso em altas doses ficaram disponíveis, a resposta imediata é boa em 70% a 90% dos casos, mas também na maioria deles ela é transitória, tornando esse tipo de tratamento útil para controlar sangramentos graves e na preparação do paciente para procedimentos

cirúrgicos. A droga deve ser administrada por infusão por veia periférica, em ambiente hospitalar, devido ao risco de reações adversas.

O mecanismo de ação envolve o bloqueio dos receptores para domínio constante da molécula de imunoglobulina em macrófagos, com redução da destruição das plaquetas; interação de anticorpos antiidiotípicos presentes nas preparações de imunoglobulinas, que são obtidos de *pool* de até 15.000 doadores, com os autoanticorpos responsáveis pelo quadro de PTI, reduzindo a sua síntese.

A esplenectomia é a alternativa terapêutica reservada para pacientes refratários ao corticóide, que mantém trombocitopenia abaixo de 20.000/ μ l com sangramento. Esta modalidade de tratamento é a que apresenta o melhor índice de resposta favorável, ou seja, em torno de 70% a longo prazo.

O efeito da esplenectomia é imediato e esta relacionada à retirada do principal local de fagocitose das plaquetas sensibilizadas, e secundariamente, existe também redução da produção do autoanticorpo.

Pacientes refratários ao corticosteróides e a esplenectomia, que continuam apresentando fenômenos hemorrágicos, são difíceis de tratar, pois o uso de agentes imunossupressores não é eficaz na maioria dos casos, além de apresentar efeitos colaterais que podem ser importantes. O mecanismo de ação destas drogas envolve a redução na produção de anticorpos no caso dos agentes imunossupressores, redução da fagocitose das plaquetas sensibilizadas, a resposta varia de 30% a 70%.

A mortalidade por PTI situa-se abaixo de 5% e deve-se a sangramento, geralmente no sistema nervoso central ou trato gastrointestinal, em paciente refratário ao tratamento com corticóide e a esplenectomia, com intensa trombocitopenia, com número menor que 10.000/ μ l. Estes pacientes são tratados agressivamente com altas doses de corticosteróides, imunoglobulina intravenosa, transfusão de plaquetas a cada seis horas, a plasmaférese pode ser considerada em pacientes que não respondam aos tratamentos anteriores. A esplenectomia raramente é necessária na fase aguda, mas deve ser considerada também em pacientes refratários.

A resposta ao tratamento pode ser classificada como completa, parcial, mínima ou ausente, dependendo do nível de plaquetas alcançado. A maioria dos autores define a resposta como completa quando o número de plaquetas se normaliza, ultrapassando 150.000/ μ l; a resposta é parcial quando a contagem situa-se entre 50.000 e 100.000/ μ l e a resposta mínima é conferida quando a taxa é próxima a 50.000/ μ l.

PTI na Infância

Na PTI aguda da infância a incidência de remissão espontânea é frequente, e em muitos casos nenhum tratamento é indicado, muitas vezes nem o mielograma é realizado. Na verdade, crianças com púrpura após infecção viral, com quadro hemorrágico brando, geralmente limitado a sangramento cutâneo sem envolvimento de mucosas, podem ser mantidas apenas em observação, sendo que na maioria das vezes o número de plaquetas eleva-se espontaneamente em uma a duas semanas, sem tratamento, normalizando-se dentro de seis semanas em cerca de 90% dos casos. Entre 3 e 4 de 100.000 crianças são afetadas pela PTI por ano, o que equivale a mais de 200.000 casos em todo o mundo.

Em crianças com quadro mais grave, caracterizado por sangramento mucoso, o tratamento com corticosteróides deve ser instituído, mas somente após a realização do mielograma, com o objetivo de afastar a possibilidade do diagnóstico de leucemia linfóide aguda, embora seja raro está doença ser acompanhada por trombocitopenia intensa sem anormalidades da série branca, entretanto a administração de corticóide pode induzir remissão temporária em leucemia linfóide aguda, perdendo-se a chance de instituir tratamento curativo.

Outra opção de tratamento nessa faixa etária é a administração de imunoglobulina intravenosa, que pode induzir boa resposta, mesmo que temporária, adiando a esplenectomia.

Aproximadamente 25% das crianças com PTI podem apresentar recidiva a qualquer tempo, após o tratamento inicial. Não há evidências suficientes de que a terapêutica possa reduzir a possibilidade de recidiva. Após a recidiva, cerca de 1/3 dos pacientes apresentam remissão espontâneo ao longo do tempo; para os restantes, a medicação tem pouca utilidade. A corticoterapia leva a efeitos indesejáveis sem benefícios e o rituximab pode ser experimentado. A esplenectomia é uma opção terapêutica, consideradas as mesmas circunstâncias da PTI crônica (vantagens e risco).

PTI nos Adultos

Assim como nas crianças, só se indica tratamento com drogas em adultos com contagem de plaquetas muito baixa ou sob risco de sangramento grave. Pacientes com plaquetas acima de 50.000/ml só precisam de seguimento frequente.

O tratamento é semelhante aos das crianças, porém, no adulto não se espera uma resolução completa da doença, sendo o objetivo apenas impedir queda muito grande das plaquetas.

A retirada do baço pode ser indicada nos casos graves que durem mais de seis semanas.

PTI na Gravidez

A PTI é uma doença que afeta principalmente mulheres na idade reprodutiva e a associação da PTI com a gravidez não é incomum, sendo que não há piora da PTI durante a gravidez, ao contrário do que se observa em outras doenças autoimunes. Além disso, há baixa incidência de sangramento materno, que fica em torno de 5% a 10%. Na verdade, há menor preocupação com relação ao risco materno do que com o risco fetal, já que a contagem de plaquetas é facilmente disponível na mãe, facilitando o tratamento da paciente.

Pacientes grávidas, no segundo e terceiro trimestres, com trombocitopenia abaixo de 50.000/ μ l, devem ser tratados para prevenir sangramento materno e reduzir a possibilidade de trombocitopenia fetal, nestes casos o tratamento de escolha é a imunoglobulina intravenosa, que provoca menos efeitos colaterais que o corticóide, que também pode ser usado.

A incidência de trombocitopenia fetal varia de 5% a 33% dos casos em que a mãe tem PTI, mas a incidência de hemorragia é pequena e gira em torno de 6% a 7%. Por muito tempo considerou-se que o risco de hemorragia fetal era maior pelo parto normal, entretanto a verificação por estudos revelou que a incidência de trombocitopenia fetal é baixa, e menor ainda a incidência de hemorragia, não havendo relação com a via de parto, desse modo o tratamento é direcionado às mães, para corrigir as trombocitopenias para evitar complicações hemorrágicas durante o parto.

A contagem de plaquetas do recém-nascido deve ser monitorizada por três a sete dias após o nascimento, pois pode reduzir ainda mais, fato relacionado à maturidade esplênica. Os neonatos com plaquetas abaixo de 30.000/ μ l devem ser avaliados a fim de diagnosticar hemorragia intracraniana, mesmo com a ausência de sintomas neurológicos. As crianças com trombocitopenia menor que 20.000/ μ l devem ser tratadas com imunoglobulina intravenosa e corticóides.

Considerações Finais

Embora de fácil diagnóstico, a PTI tem um tratamento que pode ser só expectante ou complexo, envolvendo diferentes drogas e medidas terapêuticas e até cirurgia. A avaliação deve ser individualizada observando a ocorrência de hemorragias importantes e a condição habitual de vida do paciente. A regressão espontânea e o reduzido risco de complicações da maior parte dos casos permitem que se recomende apenas observar esses pacientes, sem medicá-los. A terapia clássica dos casos complicados e crônicos com corticosteróide está sendo acrescido de novos recursos como o uso de anticorpos.

Referências Bibliográficas

1. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura recommendations of the American Society of Hematology. The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel. **Ann Intern Med** 126:3 19-26, 1997.
2. MCMILLAN, R. **The pathogenesis of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. SeminHematol** 37 (1 suppl 1): 5-9, 2000.
3. THUDE H.; GATZKA E.; ANDERS O.; BARZ D. Allele frequencies of human platelet antigen 1, 2, 3, and 5 systems in patients with chronic refractory autoimmune thrombocytopenia and in normal persons. **Vox Sang** 77:149-53, 1999.
4. GEORGE JN. **Treatment options for chronic idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura. SeminHematol** 37 (1suppl 1): 31-4, 2000.
5. VAN RIET FA.; WESSELS, G.; HESSELING, PB. Experience with high dose dexamethasone in the treatment of chronic symptomatic immune thrombocytopenia. **East Afr Med J** 76: 571-4, 1999.
6. SCARADAVOU, A.; WOO, B.; WOLOSKI, B.M.; CUNNINGHAM-RUNDLES, S.; ETTINGER, LJ.; ALEDORT BUSSEL.; JB. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura experience in 272 patients. **Blood** 89:2689-700, 1997.
7. ATRAH, HI. Monoclonal anti-D is not effective in the treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. **Transfusion** 37: 444-6, 1997.
8. BELL, WR JR. Long-term outcome of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. **SeminHematol** 37 (1 suppl 1):22-5, 2000.
9. STANTON, CJ. Laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). A five year experience. **SURG ENDOSC** 13:1083-6, 1999.
10. JAYABOSE S, LEVENDOGLU-TUGAL, O.; OZKAYNAK, MF.; SANDOVALC. Recurrent immune thrombocytopenic purpura in children. **Pediatr Hematol Oncol** 2006; 23:677-82.
11. TAMMINGA, RY.; BRUIN, MC. Rituximab treatment for symptomatic chronic ITP. **Pediatr Blood Cancer** 2006; 47(5 Suppl):714-6.
12. KUHNE T. Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: controversies and solutions. **Pediatr Blood Cancer** 2006; 47(5 Suppl):650-2.
13. STEVENS, W.; KOENE, H.; ZWAGINGAM JJ.; VREUGDENHIL, G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. **Neth J Med** 2006; 64:356-63.

14. ANDERSON, MJ.; PEEBLES, CL.; MCMILLAN, R. And CURD, JG. Fluorescent antinuclear antibodies and anti-SS-A/Ro in patients with immune thrombocytopenia subsequently developing systemic lupus erythematosus. **Ann Intern Med** 1985; 103(4):548-50.

15. MESTANZA-PERALTA M.; ARIZA-ARIZA, R.; CARDIEL, MH.; ANDALCOCER-VARELA, J. Thrombocytopenic purpura as a initial manifestation of systemic lupus erythematosus. **J Rheumatol** 1997; 24(5): 867-70.

16. Disponível em: <<http://www.abrale.org.br/pagina/trombocitopenia-immune-primaria-pti>>, Acesso em 26 de março de 2015.

