

Diferencias clínicas de la trombocitopenia inmunitaria entre los niños y los adultos: posible explicación patogénica

Carlos S Ron-Guerrero

Profesor titular de la cátedra de Hematología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nayarit, México. Médico hematólogo del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit.

RESUMEN

La trombocitopenia inmunitaria primaria se conoce desde hace más de un siglo; sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos apenas empiezan a aclararse. Las células T reguladoras en las enfermedades inmunitarias tienen un papel fisiopatológico central en la trombocitopenia inmunitaria. Aunque el desajuste inmunológico es el común denominador en los niños y en los adultos, existen diferencias clínicas que aún no se han explicado. El propósito de este artículo es externar mi opinión de por qué al ser la misma enfermedad, en los niños es más favorable que en los adultos.

Palabras clave: trombocitopenia inmunitaria primaria, trombocitopenia inmunitaria, fisiopatología.

Clinical differences in immune thrombocytopenia in children and adults: possible pathogenic explanation

Recibido: 7 de mayo 2014

Aceptado: 22 de julio 2014

ABSTRACT

Primary immune thrombocytopenia is known for over a century; however, the pathophysiological mechanisms are just beginning to be clarified. The regulatory T cells in immune diseases have a central role in the pathophysiologic immune thrombocytopenia. Although the immune imbalance is common in children and adults, there are clinical differences have not yet been explained. The purpose of this article is to show my opinion of why even being the same disease, in children it is more favorable than in adults.

Key words: primary immune thrombocytopenia, immune thrombocytopenia, pathophysiology.

Correspondencia: Dr. Carlos S Ron Guerrero
Facultad de Medicina de la UAN
Avenida de la Cultura S/N
Ciudad de la Cultura Amado Nervo
63155 Tepic, Nayarit, México
carlosronguerrero@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ron-Guerrero CS. Diferencias clínicas de la trombocitopenia inmunitaria entre los niños y los adultos: posible explicación patogénica. Rev Hematol Mex 2014;15:142-147.

En 1951 Harrington y su grupo describieron el caso de un recién nacido con púrpura de una madre con púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica, condición semejante a la antes descrita por Dohrn en 1873. La púrpura se alivió espontáneamente en tres semanas, mientras que la madre permaneció trombocitopénica. Luego Harrington y nueve voluntarios con plaquetas normales se administraron plasma de la paciente con púrpura, ocho de los receptores padecieron trombocitopenia pasajera. La conclusión de Harrington fue que un factor existente en el plasma de la paciente con púrpura trombocitopénica inmunitaria era la causa de la trombocitopenia.¹

La demostración definitiva proporcionada por Leeuwen en 1982 describe que una IgG es generada en pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria y luego es fijada a los complejos GPIIb/IIIa y GPIb/IX de las plaquetas. Además, se demostró que esos anticuerpos presentes en el plasma de los pacientes afectan no sólo a las plaquetas, sino también a los megacariocitos, con disminución y defectos en la maduración.²

Se sabe que en 30 a 40% de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria no se detectan autoanticuerpos plaquetarios, lo que sugiere que existen mecanismos alternos en la destrucción de las plaquetas.³

Nuevos adelantos en la patogénesis de la trombocitopenia inmunitaria indican una desregulación de la respuesta inmunitaria en las células T, que puede jugar un papel primario en la trombocitopenia inmunitaria primaria y posiblemente en otras enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.⁴

El o los eventos que inician el descontrol inmunitario persiste sin ser aclarado; es posible que factores genéticos participen en combinación con factores adquiridos. Es claro que en los niños la trombocitopenia inmunitaria

frecuentemente sobreviene después de una infección viral o bacteriana y la trombocitopenia se alivia espontáneamente en los primeros seis meses del diagnóstico; sin embargo, 10% de estos niños progresa a una forma crónica, predominantemente encontrada en los adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria, con mayor afectación en mujeres que en hombres.⁵ El común denominador es un defecto inmunitario subyacente en ambos grupos, pero es posible que un mecanismo fisiopatológico pudiera ser diferente.⁶

Otras diferencias habituales de la trombocitopenia inmunitaria primaria entre los niños y los adultos son: en los adultos es de aparición más insidiosa que súbita, por lo general no existe una infección reciente previa a la aparición de la trombocitopenia; las respuestas clínicas ocurren en alrededor de 60% con inmunosupresores, a diferencia de las respuestas en los niños, la mayoría de ellos responde adecuadamente a la prednisona. En las Figuras 1 y 2 propongo las diferentes características en cada grupo de edad.

Las células Tregs pueden estar activadas por efecto del factor de necrosis de transformación beta 1 (TGF- β 1) y tiene la capacidad potencial de suprimir la proliferación de las células B y la producción de anticuerpos. Se ha visto la asociación de la concentración aumentada de TGF- β 1 con la remisión de la trombocitopenia inmunitaria primaria, mientras que con la enfermedad activa se encontró disminución del TGF- β 1.⁷ Lo anterior sugiere que la activación y la cantidad de las células Tregs son moduladas por la existencia del TGF- β 1.

De cualquier manera se nota un equilibrio de las citocinas derivadas de las células Th1 proinflamatorias (IL-2, interferón γ y el factor de necrosis tumoral [TNF]- β con las citocinas antiinflamatorias derivadas de las células Th2 (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10). La activación de la trombocitopenia

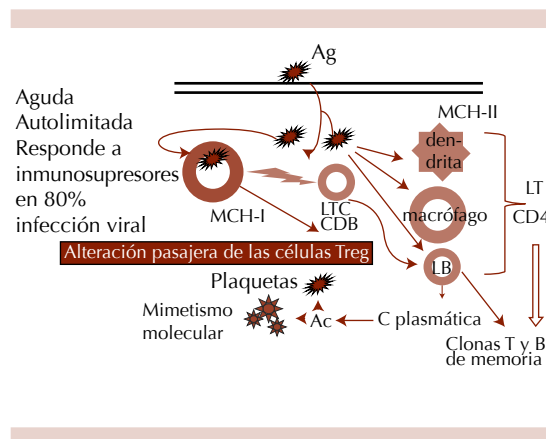


Figura 1. Síndrome trombocitopénico inmunitario en niños. Se observa cómo un antígeno (Ag) ingresa al organismo, que puede tener uno de dos escenarios (o quizá ambos): en el primer escenario, el antígeno es eliminado por una vía rápida detectado por células con complejo mayor de histocompatibilidad del tipo I (MCH-I); en este caso los pacientes no sufren trombocitopenia, pero sí muestran una alteración pasajera de las células T reguladoras (Treg); éstas pueden inducir la activación de las células T citotóxicas y estimular linfocitos B (LB). O, bien, en el segundo escenario, el antígeno es presentado por las células dendríticas, macrófagos y linfocitos B, induciendo la activación de linfocitos T CD4+ (LT CD4+), guardando la memoria del antígeno presentado. Las células plasmáticas elaboran el anticuerpo (Ac) específico y, si existe un mimetismo molecular con una o varias proteínas de la superficie de las plaquetas, ocurre la impregnación de los anticuerpos en ellas y luego su fagocitosis por sistema monocito-macrófago. En esta situación entra en juego un mecanismo inmunitario, en donde creo que interviene un equilibrio entre la tolerancia y la reacción autoinmunitaria, posiblemente orquestado por las células T reguladoras. La mayoría de los niños con trombocitopenia inmunitaria primaria se alivia con o sin tratamiento inmunosupresor.

inmunitaria se asocia con las citocinas proinflamatorias y la remisión de la enfermedad con el aumento de las citocinas antiinflamatorias.⁸

Las células Tregs son un pequeño subgrupo de células T CD4+ que juegan un papel vital en establecer y mantener autotolerancia.⁹ Se piensa que el desarrollo aberrante o disfunción de esas

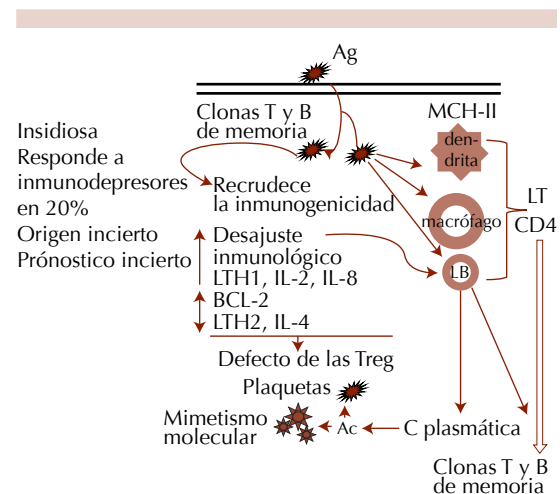


Figura 2. Síndrome trombocitopénico inmunitario en adultos. La trombocitopenia inmunitaria primaria en el adulto ocurre de manera insidiosa y la respuesta a los inmunosupresores es menor de 60%; incluso en los pacientes que se someten a esplenectomía las plaquetas se normalizan en 60% de los casos. Es posible que ocurra permanentemente la disminución y alteración en la actividad de las células Treg, a diferencia de los niños con trombocitopenia inmunitaria primaria, en quienes estas células pudieran experimentar pasajeramente disminución de su actividad y su cantidad. Además, en teoría, el adulto lleva más años de exposición a los antígenos del medio ambiente y, por ello, ya no es evidente una infección reciente como iniciador de la trombocitopenia, sino que entran en juego las células B y T de memoria condicionando la formación de anticuerpos y recrudeciendo la inmunogenicidad, con desajuste inmunológico (elevación de las células TH1 [LTH1], interleucinas 2 [IL-2], 8 [IL-8] y BCL-2 y disminución de las células TH2 [LTH2] e interleucina 4 [IL-4]).

células es el principal defecto subyacente en la mayor parte de las enfermedades autoinmunitarias órgano-específicas y se sabe que esos defectos ocurren en los pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria.¹⁰ De manera interesante, los pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria que responden a los tratamientos como prednisona, dexametasona, IgIV

o rituximab, muestran incremento en el número de las células Tregs y restauración de su función supresora.¹¹

Las implicaciones de las células B en las respuestas inmunitarias en pacientes con trombocitopenia inmunitaria podrían ser variadas; en algunos enfermos se han encontrado anticuerpos contra múltiples antígenos plaquetarios, los diferentes epítopes reconocidos por los autoanticuerpos plaquetarios son de interés porque algunos pueden estimular los anticuerpos que opsonizan y remueven las plaquetas por fagocitosis mediadas por los receptores Fcγ, inactivarlas funcionalmente o ambas. El equilibrio de esos eventos puede tener influencia en las manifestaciones clínicas y en el hecho de que algunos pacientes con trombocitopenia inmunitaria sangran y otros no.^{12,13}

Se ha documentado que los anticuerpos antiplaquetarios en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria generalmente son producidos por un número limitado de células B (posiblemente clonas restringidas). Al analizar este aspecto, parece que las anomalías de las células B en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria son consistentes con la activación y expansión clonal u oligoclonal bajo la influencia de células Th.¹⁴

Las implicaciones genéticas en la patogénesis de la trombocitopenia inmunitaria primaria están en investigación y algunos estudios de niños afectados arrojan datos que han sido definitivos: mostraron dos genes FcγR de baja afinidad (FCGR3A y FCGR3B) y dos genes de citocinas proinflamatorias (TNF y linfotóxina A) que podrían contribuir en la patogénesis de la trombocitopenia inmunitaria primaria en niños.¹⁵ Además, en niños con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica se ha encontrado con más frecuencia un fenotipo de TNF-β(+252)G/G, en comparación con los controles.¹⁶ Esos datos sugieren que el

polimorfismo TNF-β puede contribuir a la aparición de trombocitopenia inmunitaria primaria por el control de la activación y maduración de las células B. Hace poco una sustancia, vanin-1, se identificó como marcador potencial para predecir si un niño recientemente diagnosticado con trombocitopenia inmunitaria primaria está en un momento previo a la cronicidad.¹⁷

La influencia del medio ambiente en niños con trombocitopenia inmunitaria primaria es evidente por la asociación de alguna infección viral, casi siempre en un periodo de dos a tres semanas previas a la trombocitopenia, tiempo en que se desarrollan los anticuerpos virales, los mismos que hacen mimetismo con los antígenos plaquetarios. La trombocitopenia inmunitaria frecuentemente se asocia con el virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de Epstein-Barr. Además, existe evidencia de la relación de la trombocitopenia inmunitaria con la infección por *Helicobacter pylori*, lo que provoca también un mimetismo molecular con los antígenos de la bacteria y los antígenos plaquetarios.¹⁸ Hace poco se reportó que algunos pacientes que sufrieron infección por el virus del dengue padecieron trombocitopenia persistente semejante a los pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria; se asume que los antígenos proteicos NS-1 virales del dengue generan anticuerpos, los mismos que reaccionan con los antígenos de las plaquetas.¹⁹

A lo largo de mi práctica profesional durante 30 años he aprendido que la trombocitopenia inmunitaria primaria del niño y del adulto puede ser la misma enfermedad pero con escenarios diferentes.

Las respuestas del organismo debidas a los diferentes antígenos expuestos a las diferentes células del sistema inmunitario son una condición natural, con lo que se mantiene la

capacidad de identificar lo propio de lo ajeno. Opino que...

Las respuestas ideales serían las específicas para el antígeno invasor, la eliminación del mismo, con respuesta limitada y hasta cierto punto tolerante. Estas características son evidentes en pacientes que en su mayoría son niños, en quienes no existe prolongación de la trombocitopenia, que con o sin tratamiento tienen limitación de la enfermedad, pero que en ellos se generó una memoria inmunológica. Esto no ocurre en los adultos, en los que las respuestas de los tratamientos se ven reducidas, objetando una "intolerancia" permanente del sistema inmunitario ante la exposición del antígeno, el antígeno presentado en la edad infantil y que provocó el desajuste funcional de las células Tregs y la expansión clonal de las células de memoria. De tal manera que cuando vuelve a presentarse ese mismo antígeno, ahora en edad adulta, y entra en contacto con las células inmunitarias, sobreviene nuevamente la trombocitopenia, pero ya no existe tolerancia por parte del sistema inmunológico, lo que perpetúa la eliminación de las plaquetas. Esto explica, en parte, las mejorías inconsistentes con los diferentes esquemas de tratamiento. Asimismo, opino que el antígeno que desencadenó la formación de anticuerpos específicos con mimetismo de los antígenos plaquetarios persiste en el medio ambiente perpetuando el mecanismo inmunitario sobre un sistema inmunológico intolerante.

CONCLUSIONES

La trombocitopenia inmunitaria en los niños es una respuesta natural inmunológica, intolerante pero limitada (sin desajuste de las células Tregs), a menos que exista una predisposición genética (FCGR3A, FCGR3B y dos citocinas proinflamatorias TNF y linfotóxica A); entonces esta minoría de niños tendrán intolerancia prolongada o constante (desajuste permanente de las células Tregs).

En los adultos creo que el medio ambiente con su constante bombardeo de antígenos, muchos de ellos previamente presentados y procesados en edad infantil, logra provocar un desajuste en las células Tregs (intolerancia inmunológica permanente), lo que condiciona una trombocitopenia de inicio insidioso, sin evidencia de un patrón infeccioso asociado, con respuestas terapéuticas inconsistentes y menor éxito en la remisión de la enfermedad.

Agradecimientos

Agradezco a los doctores José Rodríguez Carrillo y Esperanza Barrera Chairez por sus sugerencias en el desarrollo de este escrito científico.

REFERENCIAS

1. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951;38:1-10.
2. Kühne T. History of the pathogenesis of ITP. En: Kühne T, editor. *Immune thrombocytopenia (PTI)*. 2nd ed. London, Boston: UNI-MED Verlag AG, 2013;20.
3. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia. *Sem Hematol* 2000;37:5-9.
4. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, et al. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: Relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-Cell reactivity. *Blood* 1996;87:4245-4254.
5. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-2393.
6. Semple JW. T cell and cytokine abnormalities in patients with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Transfus Apher Sci* 2003;28:237-242.
7. Anderson PO, Stockelberg D, Jacobsson S, Wadenvik H. Transforming growth factor β 1-mediated by stander immune suppression could be associated with remission of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Haematol* 2000;79:507-513.
8. Mosmann TR, Coffman RL. Th1y Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-173.
9. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing

- IL-2 receptor receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155:1151-1164.
10. Sakakura M, Wada H, Tawara I, et al. Reduced CD4+ CD25+ Tcells in patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2007;120:187-193.
11. Li N, Mou W, Lu G, et al. Low-dose rituximab combined with short-term glucocorticoid up-regulates Tregs cell levels in patients with immune thrombocytopenia. In *J Hematol* 2011;93:91-98.
12. Van Leeuwen EF, van der Ven TJ, Engelfriet CP, von dem Borne AE. Specifity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 1982;59:23-26.
13. He R, Reid MD, Jones CE, Shulman NR. Spectroum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1994;83:1024-1032.
14. Van der Harst D, de Jong D, Limpens J, et al. Clonal B cell populations in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1990;76:2321-2326.
15. Foster CB, Zhu S, Erichsen HC, et al. Polymorphisms in inflammatory cytokines and Fcgamma receptors in childhood chronic immune thrombocytopenic purpura: a pilot study. *Br J Haematol* 2001;113:596-599.
16. Satoh T, Pandey JP, Okazaki Y, et al. Single nucleotide polymorphisms of the inflammatory cytokines genes in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Haematol* 2004;124:796-801.
17. Shang B, Lo C, Shen L, et al. The role of vanin-1 and oxidative stress-related pathways in distinguishing acute and chronic pediatric ITP. *Blood* 2011;117:4569-4579.
18. Staci R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infections in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systemic review. *Blood* 2009;113:1231-1240.
19. 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.