

Zúñiga Carrasco, Iván Renato*
 Caro Lozano, Janett**
 Rivera Ríos, Luz Adriana***
 Nicolás Ortiz, Rodolfo Erasmo****
 Romero Rojas, Miriam*****
 Rivera Hernández, Angeles*****

Trombocitopenia autoinmune primaria posterior a vacuna de influenza

Primary autoimmune thrombocytopenia after influenza vaccine

Fecha de aceptación: enero 2018

Resumen

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) de tipo aguda puede ocurrir después de la vacunación. Los casos de PTI asociada con vacuna de influenza son poco frecuentes. En este estudio se describe el caso de una paciente de 42 años de edad que dos días después de la aplicación de la vacuna contra la influenza presenta sangrado nasal, vaginal y de mucosas. Mediante laboratorio se encontró plaquetopenia grave. Fue hospitalizada y tratada con danazol, prednisona y gammaglobulina humana intravenosa. La paciente se recuperó satisfactoriamente.

Palabras clave: trombocitopenia, enfermedad autoinmune, vacuna de influenza, adyuvante, evento asociado a vacunación.

Abstract

Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) of acute type may occur after vaccination. Cases of ITP associated with influenza vaccine are rare. We describe the case of a 42-year-old female patient who presents nasal, vaginal and mucous bleeding two days after she was vaccinated against influenza. Severe plaquetopenia was found by laboratory. She was hospitalized and treated with danazol, prednisone and intravenous human gammaglobulin. The patient recovered satisfactorily.

Keywords: thrombocytopenia, autoimmune disease, influenza vaccine, adjuvant, event associated with vaccination.

Introducción

En los últimos años se han presentado informes de fenómenos autoinmunes adversos después de la vacunación, la mayoría son de casos, así como de estudios epidemiológicos que intentan resolver el enigma de la relación entre la vacunación y las enfermedades autoinmunes. Con respecto a la vacunación contra la influenza, se ha confirmado como la causa del síndrome de Guillain-Barré. La asociación entre dicha vacuna y la trombocitopenia es muy poco frecuente. La relación entre la vacunación y la autoinmunidad ha llevado a un debate sobre si tales enfermedades podrían ser producidas por las vacunas. El mecanismo más probable para desencadenar la autoinmunidad por parte de un agente infeccioso es el mimetismo molecular. De acuerdo con esta conjetura, los determinantes antigénicos de los microorganismos son reconocidos por el sistema inmune del huésped como similares a sus propios determinantes antigénicos, causando así que los anticuerpos y las células T destruyan sus propios tejidos.¹

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) de tipo aguda puede ocurrir después de la vacunación. Los anticuerpos responsables de la separación de los antígenos del virus pueden tener una reacción cruzada con los antígenos presentes de forma natural en las plaquetas. Los autoanticuerpos, predominantemente la IgM y el antígeno de superficie de las plaquetas, son detectados en la mayoría de los pacientes con PTI. La desaparición de los anticuerpos IgM de la circulación puede explicar la naturaleza autolimitante de la PTI de tipo aguda; las remisiones espontáneas ocurren en la mayoría de los pacientes.²

En algunos casos el mecanismo de trombocitopenia después de la infección por influenza puede implicar una disminución de la producción de plaquetas en la médula ósea, por el desarrollo de autoanticuerpos que reaccionan de forma cruzada con dianas antigénicas presentes en las plaquetas. Se desconoce el periodo de riesgo, si lo hay, para el desarrollo de trombocitopenia después de la vacunación

* Jefe del Departamento de Epidemiología, HGR 251 IMSS Metepec, Estado de México.

** Coordinadora de Educación e Investigación, HGZ C/MF 1 IMSS, Chetumal, Quintana Roo.

*** Médico familiar, UMF 242, Tenango IMSS, Estado de México.

**** Médico familiar, UMF 238, Sultepec IMSS, Estado de México.

***** Médico familiar, UMF, 241, Temoaya IMSS, Estado de México.

***** Médico familiar, UMF 229, Tenancingo IMSS, Estado de México.

contra la influenza. El lapso de riesgo para la trombocitopenia se ha estimado de seis a ocho semanas después de la inmunización.³

La etiopatogenia de los trastornos autoinmunes inducidos por la vacuna contra la influenza y la respuesta autoinmune provocada por el mecanismo pueden estimular la activación cruzada de células T o B autorreactivas.⁴

Los adyuvantes, que son compuestos incorporados en las vacunas para potenciar la inmunogenicidad, se han implicado en el síndrome autoinmune-inflamatorio inducido por adyuvantes (SAIIA) (ASIA, por sus siglas en inglés). Aunque la trombocitopenia también se puede observar en pacientes con SAIIA. Probablemente la PTI asociada a la vacuna es causada por una molécula que implica la activación de células B o T autorreactivas mediante péptidos en la vacuna que exhibe similitud estructural con los antígenos encontrados en las plaquetas. La Igg asociada a plaquetas elevadas puede ser un anticuerpo producido por mimetismo molecular. Es posible que algunos pacientes tengan anticuerpos anteriores a la vacuna antiinfluenza, pueden tener una respuesta anamnésica previa a un antígeno encontrado, otros quizá estén bajo inmunidad primaria ya que no tuvieron exposición previa al antígeno.⁵

La vacuna antiinfluenza es una preparación de virus de influenza A y B, producida en huevos embrionados de gallina o en cultivos celulares. Como consecuencia de las constantes variaciones antigénicas de los virus, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anualmente emite recomendaciones referentes a las cepas que se incluirán en la vacuna; dicho biológico puede estar constituido por virus vivos atenuados o inactivos. Actualmente se dispone en México de vacunas inactivas. En su composición puede contener timerosal, formaldehído, sucrosa, neomicina o kanamicina y polisorbato 80.

De los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI), sobre la vacuna de influenza se ha reportado lo siguiente:

- **Comunes:** dolor en el sitio de la inyección, enrojecimiento, sensibilidad o inflamación, aparición de un pequeño nódulo o induración en el sitio de la inyección, febrícula, escalofríos, malestar general, mialgias, artralgias, fatiga, cefalea, pérdida del apetito, somnolencia, irritabilidad, mareos y transpiración.
- **Poco frecuentes:** reacción anafiláctica, neuralgia, parestesia, crisis convulsivas, trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria, síndrome óculo-respiratorio, episodios de y exacerbación del asma o episodios de enfermedad reactiva de las vías respiratorias.
- **Raramente:** vasculitis con afección renal transitoria, trastornos neurológicos como: encefalomielitis, neuritis, síndrome de Guillain-Barré, parálisis facial, síndrome de Stevens-Johnson.⁶⁻⁸

Descripción del caso

Presentamos el caso de una paciente de 42 años, que ingresa el día 25 de octubre referida de otro hospital regional. En el interrogatorio dijo que el jueves 19 de octubre se le aplicó la vacuna de influenza en un Campaña Integral para Cáncer de Mama; 15 minutos después de la aplicación comenzó a

presentar dolor precordial, cefalea intensa y parestesia en el brazo izquierdo (sitio donde se le administró la vacuna). En la noche del mismo día comenzó con fiebre de 39 °C.

El viernes 20 de octubre continúa con fiebre, cefalea intensa y astenia. El sábado 21 acude a su Unidad de Medicina Familiar ya que presenta sangrado a nivel vaginal, nasal y oral; el vaginal no corresponde con su periodo menstrual. Se traslada al hospital regional de adscripción donde se le administran concentrados plaquetarios, vitamina K y esteroides. Aun así persisten las hemorragias. Las cifras de la biometría hemática revelan: plaquetas (Ptl) 4000, hemoglobina (Hb) 12.3, hematocrito (Hto) 38.5 y leucocitos (Leu) 11400.

El domingo 22 se le diagnostica trombocitopenia en estudio; se le administran 51 concentrados plaquetarios que producen reacción alérgica, la cual remite con la administración de esteroides. El lunes 23 y martes 24 se mantiene en observación. El miércoles 25 es referida al hospital regional para manejo integral, se realiza cauterización nasal para detener la epistaxis.

Egresó el 30 de octubre con diagnóstico de trombocitopenia autoinmune primaria.

Interrogatorio

La paciente es casada, ocupación en el hogar, católica, su mayor grado de estudios es secundaria, originaria de Zitácuaro, Michoacán, reside en Toluca. Tres gestas, tres paras, sin cesárea ni abortos, menarca a los 10 años, ritmo 28 × 5, FUM 18/10/17, papanicolau hace dos años con resultado negativo, mastografía hace dos años, oclusión tubaria bilateral (OTB) hace ocho años.

Se preguntan antecedentes familiares de padecimientos inmunohematológicos, los cuales la paciente niega, dice no haber viajado a estados o lugares endémicos de vectores, menciona que no padece enfermedades crónicas y que no consume medicamentos, niega toxicomanías, como tampoco exposición a mielotóxicos. La vacuna contra la influenza se le aplicó en 2012 y 2014, y en ninguno de los dos casos presentó evento asociado a vacunación.

Exploración

La paciente se encontraba consciente, tranquila, cooperadora, orientada en sus tres esferas, palidez de piel y tegumentos (++), pupilas isocóricas normorefléxicas, movimientos oculares normales, cavidad oral mal hidratada, ruidos cardíacos rítmicos de buen tono e intensidad, no se auscultan agregados, no soplos, murmullo vesicular presente, no estertores, no síndrome pleuropulmonar, abdomen blando, peristalsis audible, sin datos de irritación peritoneal, extremidades superiores e inferiores íntegras, simétricas, sin datos de edema o hematomas.

Laboratorio

Frote en sangre periférica (25/10/17): serie roja: anisocitos; normoblastos ortocromáticos 3%. Serie blanca: segmentados 85%, linfocitos 10%, monocitos 5%. No se observan células inmaduras.

Aspirado de médula ósea (27/10/17): celularidad + + +, heterogénea, megacariocitos 8-10 por campo de características normales, algunos de ellos productores de plaquetas.

En la inmersión: normoblastos 16%, linfocitos 6%, granulocitos adultos 52%, granulocitos jóvenes 24%, blastos 2%.

Otros estudios: bilirrubina total 0.80 mg/dl, bilirrubina directa 0.50 mg/dl, bilirrubina indirecta 0.30 mg/dl, AST 31 U/L,

ALT 55 U/L, DHL 232 U/L, GGT 119 U/L, Coombs directo negativo. Pruebas de función tiroidea normales, TP 16, TTPA 21, INR 1.220, fibrinógeno 467 mg/dl, PCR 2,29 mg/dl. USG hepato-esplénico sin alteraciones.

Bimetría hemática

24/10/17	26/10/17	29/10/17	30/10/17
Hb 11.2, Hto 34%, leucos 9500, neutrófilos 8400, linfos 800, Ptl 2 mil	Hb 11.7, Hto 36.6%, leucos 9500, neutrófilos 7600, linfos 800, Ptl 6 mil	Hb 12.1, Hto 38.1, leucos 10.4, Ptl 69, eritros 4.18	Hb 11 g/dl, Hto 34.3 %, leucos 7700, neutrófilos 6500, linfos 900, Ptl 151 mil

Química sanguínea

24/10/17	26/10/17	30/10/17
Glucosa 130 mg/dl, urea 36, creatinina 0.6 mg/dl, Na 141 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Mg 2.4 mg/dl	Glucosa 109 mg/dl, urea 40, creatinina 0.6 mg/dl, Na 137 mEq/L, K 3.2 mEq/L, Cl 104 mEq/L	Glucosa 91 mg/, creatinina 0.64 mg/dl, urea 19, sodio 137 meq/l, K 3.3 meq/l, Cl 104 meq/l, Mg 2.09mg/dl

La paciente recibió tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa 0.4 mg/kg, danazol 100 mg vo y prednisona 100 mg vo.

Discusión

Esta complicación es rara, así como idiopática. Al realizar la búsqueda bibliográfica (Pubmed, Google, Medline) nos encontramos que no hay reportes en países de Latinoamérica; los casos informados se han presentado en países como Grecia, Israel y Japón, donde los casos tenían alguna enfermedad de base en tratamiento, lo cual pudo desencadenar la trombocitopenia en estudio. En el caso que presentamos podemos observar que no padece ninguna enfermedad concomitante, y menos aún antecedentes heredo-familiares

que pudieran producir el cuadro antes comentado. Existe un reporte de recurrencia de la trombocitopenia en casos de re-exposición a la vacuna.⁹ Este evento se ha informado incluso en los extremos de la vida.^{5,9} En todos los casos el problema ha sido reversible con manejo esteroideo. La PTI asociada a la vacunación con virus de influenza es un evento raro, que debe tenerse en mente por el desenlace grave que puede ocurrir en algunos pacientes.

Referencias

1. Tishler, M., Levy, O. y Amit, M., "Immune thrombocytopenic purpura following influenza vaccination", *IMAJ*, 2006, 8: 322-323.
2. Ikegame, K., Kaida, K., Fujioka, T., Kawakami, M., Hasei, H. *et al.*, "Idiopathic thrombocytopenic purpura after influenza vaccination in a bone marrow transplantation recipient", *Bone Marrow Transplantation*, 2006, 38: 323-324.
3. Mantadakis, E., Farmaki, E., Thomaidis, S., Tsalkidis, A. y Chatzimichael, A.A., "Case of immune thrombocytopenic purpura after influenza vaccination consequence or coincidence?", *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 32: 227-229.
4. Shizuma, T., "Autoimmune hemolytic anemia following influenza virus infection or administration of influenza vaccine", *J Blood Disorders Transf*, 2014, 5: 3.
5. Nagasaki, J., Manabe, M., Ido, K., Ichihara, H., Aoyama, Y., Ohta, T., Furukawa, Y. y Mugitani, A. "Postinfluenza vaccination idiopathic thrombocytopenic purpura in three elderly patients", *Case Rep Hematol*, 2016, 2016: 7913092.
6. Secretaría de Salud, *Manual de vacunación*, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, México, 2017, pp. 174-180.
7. World Health Organization (WHO), "Information sheet observed rate of vaccine reactions influenza vaccine. Global vaccine safety, immunization, vaccines and biological", julio de 2012.
8. Secretaría de Salud, *Manual de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización*, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, México, 2014, pp. 55-64.
9. Hamiel, U., Kventsel, I. y Youngster, I., "Recurrent immune thrombocytopenia after influenza vaccination: a case report", *Pediatrics*, 2016, 138 (6): e20160124.