

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA AUTO-IMUNE

JULIO ROBERTO DIEHL *

Análise da PTA, sua etiologia, com ênfase nas trombocitopenias secundárias a drogas. Discussão do mecanismo imunológico e dos aspectos referentes à produção e sobrevivência das plaquetas. Descrição do quadro clínico, do sangue e da medula óssea, bem como aspectos do tratamento e prognóstico.

INTRODUÇÃO

Parece-nos ser esta a denominação mais adequada, para definir um quadro que associa manifestações hemorrágicas, trombocitopenia, medula óssea normal ou hipermegacariocítica com evidente envolvimento do mecanismo imunológico e ausência de outra doença sistêmica associada. O termo ainda em uso de Púrpura Trombocitopênica Idiopática é restritivo, pois aplica-se apenas aos casos em que não podemos identificar o agente desencadeante.

ETIOLOGIA

A grande maioria dos casos permanece distribuída entre dois grupos: o da associação a um medicamento ou o grupo onde a regra é a falta de

qualquer fato relacionável ao início da doença. Em ambos os casos parece definido que há um mecanismo imunológico envolvido (11,13).

A relação das drogas capazes de provocar PTA é grande e composta de medicamentos largamente utilizados na prática diária (Quadro nº 1).

Em alguns pacientes foi descrita uma etiologia viral desencadeando o processo (7), mas sua comprovação é rara.

Uma história familiar de PTA é excepcional (2), apenas 2 casos em uma série de 339, quando mãe e filhos foram acometidos, tendo sido excluída a possibilidade de Púrpura Trombocitopênica neonatal.

O reconhecimento de uma PTA como primeira manifestação de Lupus Eritematoso é bem conhecida (14), mas em nada colabora no sentido da investigação etiológica.

MECANISMO IMUNOLÓGICO

Na tentativa de explicar o mecanismo pelo qual uma droga é envolvida na produção da trombocitopenia, há diversas teorias. (11)

Na teoria dos «complexos droga-anticorpo» a trombocitopenia seria

* Médico Hematologista do Laboratório Weinmann. Assistente estrangeiro da Universidade de Paris VII.

QUADRO N° 1 DROGAS DESCRITAS COMO EVENTUAIS CAUSADORAS DE TROMBOCITOPENIA TIPO PTA

ACETAZOLAMIDA	IODETO DE POTASSIO
ACIDO ACETIL SALICILICO	ISONIAZIDA
ACIDO AMINO SALICILICO (PAS)	
ALISOPROPILCARBAMIDA	MEPROBAMATO
AMIDOPIRINA	MERCÚRIO
ANTAZOLINE	METILDOPA
	METILTIOURACIL
BISMUTO	
CARBAMAZEPINA	NITROGLICERINA
CEFALOTINA	NOVOBIOCINA
CLORANFENICOL	
CLOROFENIRAMINA	OURO
CLOROTIAZIDA	OXIFENBUTAZONA
CLORPROMAZINA	OXITETRACICLINA
CLORPROPAMIDA	
CODEINA	PENICILAMINA
DDT	PENICILINA
	PERCLORETO DE POTASSIO
DESIPRAMINA	PREDNISONA
DEXTROANFETAMINA	PROCLOROPERAZINA
DIAZOXIDE	PROPILTIOURACIL
DIFENILHIDANTOINA	
DIGITOXINA	QUINIDINA
DILANTIN	QUININA
DINITROFENOL	
DIPIRONA	
ERGOTAMINA	RIFAMPICINA
ERITROMICINA	RISTOCETINA
ESTRÓGENOS	
FENILBUTAZONA	STIBOFEN
	STREPTOMICINA
FENILDIMETILISOPROPILPIRAZO-	SULFADIAZINA
LONA	SULFAMETOXIPIRIDAZINA
FENINDIONE	SULFATIAZOL
FENOTIAZINA	SULFISOXAZOL
FENSUXIMIDA	SULFONAMIDA
HEPARINA	TETRACICLINA
HIDANTOINA	TOLBUTAMIDA
HIDROCLOROQUINA	TRIMETADIONE
HIDROCLORTIAZIDA	TROXIDONE

consequência da ação dos complexos antígeno (droga)-anticorpo cobrindo a superfície da plaqueta. Foi demonstrado que imunocomplexos marcados tornando-se fixos à superfície das plaquetas, determinariam sua eliminação do sangue circulante pelo sistema retículo endotelial. Esta fixação provocaria fenômenos biológicos nas plaquetas, tal como a metamorfose viscosa. Supõe-se que coagulação intra-vascular só não ocorre nesta situação, porque as plaquetas são retiradas muito rapidamente da circulação. Fenômenos incipientes da metamorfose viscosa foram detectados como a liberação do fator 3 plaquetário e a geração de alfa amino nitrogênio.

Outra hipótese seria a de que a droga funcionando como hapteno se ligasse à superfície da plaqueta e com parte desta formasse um novo antígeno completo. Um anticorpo formado contra este antígeno (droga + proteína da membrana) agindo especificamente, lesaria a membrana plaquetária, desencadeando o mecanismo já descrito.

Uma terceira hipótese da ação do mecanismo imunológico seria a formação de auto anticorpos, induzidos pela droga, contra antígenos específicos da superfície plaquetária. Uma vez formados, estes anticorpos reagiriam com os antígenos na ausência da droga indutora. É o fenômeno observado em pacientes em que a Hidralazina determina a formação de anticorpos anti-núcleo, mas sua presença não é necessária para a reação antígeno-anticorpo (3).

Entretanto, num grande número de

pacientes se pode afastar o emprego prévio de um medicamento e ainda assim as evidências da ação imunológica são indiscutíveis (1) (Quadro nº 2).

QUADRO Nº 2 EVIDÊNCIAS DO MECANISMO IMUNOLÓGICO NA PTA

1. Fator plasmático causando trombocitopenia quando injetado em receptores normais.
2. Adsorção do fator a plaquetas humanas normais
3. Transferência através da placenta determinando PT neo-natal
4. Fator identificado como gamaglobulina tipo 7S
5. Especificidade segundo as espécies
6. Atividade contra plaquetas autólogas e isólogas
7. Transformação de linfócitos «in vitro» determinada por plaquetas autólogas
8. Produção por células esplênicas em cultura

Um fenômeno em estudo é a ação sobre os megacariócitos. A lesão provocada pelo mecanismo imunológico atinge apenas a membrana plaquetária ou atinge também os megacariócitos? Na PTA não tratada o aumento dos megacariócitos é inversamente proporcional ao número de plaquetas circulantes. O número de plaquetas produzido é maior e relacionado ao volume e número dos megacariócitos, indicando que se existe uma ação a este nível, esta não impede uma produção aumentada de elementos (4).

A destruição das plaquetas é na

grande maioria dos casos predominantemente esplênica. Estudos com plaquetas marcadas «in vivo» e «in vitro» com radioisótopos, principalmente radiocromo (51Cr), demonstram a sobrevida diminuída das plaquetas e o baço como local preferencial de destruição (12). Estes métodos além de elucidarem o mecanismo fisiopatológico tem também emprego na avaliação e indicação terapêutica, uma vez que a esplenectomia dá 90% de bons resultados quando a sequestração predominante é esplênica e apenas 40% quando é hepática.

Parece hoje claro que as células esplênicas além de retirarem de circulação as plaquetas, produzem também os anticorpos específicos. Os corticóides intervêm neste processo, mas faltam evidências definitivas do seu modo de ação. Para explicá-lo tem sido postulado tanto a depressão na formação dos anticorpos quanto a inibição das células fagocitárias. Esta última hipótese parece mais consistente pelo fato observado dos corticóides inibirem a trombocitopenia produzida pela infusão de plasma de PTA, em voluntários normais, e da persistência da púrpura neo-natal em recém-nascidos de mães com PTA em remissão.

QUADRO CLÍNICO

Sangramento fácil e o súbito e espontâneo aparecimento de petéquias e equimoses cutâneas são as manifestações mais freqüentes na PTA (70%); epistaxe e sangramento da cavidade oral são os achados que se seguem em freqüência (25%) hematúria, hematótese, melena e menome-

trorragias são bem menos frequentes e hemorragias cérebro-meningeas excepcionais (menos de 1%).

O exame físico do paciente é usualmente normal excetuando a pele e as mucosas. Ocasionalmente o baço é palpável sob o rebordo costal, mas este achado deve sempre fazer supor outro diagnóstico.

Na infância a duração da doença é geralmente auto-limitada ocorrendo a cura espontânea em 80 a 90% dos casos, não havendo predomínio de sexo. Nos adultos a evolução crônica é a regra, com predominância do sexo feminino, na proporção de 3:1.

A gravidade do quadro corresponde em geral ao nível sanguíneo das plaquetas, embora exceções ocorram. Chama atenção o fato do quadro clínico na fase aguda da PTA às vezes ser muito mais grave do que numa trombocitopenia post-quimioterapia, com níveis semelhantes de plaquetas. Supõe-se que a ação imunológica não seja dirigida só contra as palavras mas também contra o endotélio vascular (8).

Ocasionalmente manifestações de anemia acompanham o quadro, correspondendo a uma perda maior ou menor de sangue.

QUADRO SANGÜÍNEO E MEDULAR

O quadro sanguíneo é dominado pela franca trombocitopenia, (entre 20.000 e 60.000 plaquetas em 50% e inferior a 20.000 em 30%) observando-se, no esfregaço do sangue periférico, plaquetas gigantes e com formas bizarras; os leucócitos não apresentam alterações e a séria vermelha

reflete apenas a quantidade de sangue perdido.

O exame citológico da medula óssea é indispensável para excluir outras formas de trombocitopenia. Na PTA os megacariócitos devem ser pelo menos normais em número, mas frequentemente estão muito aumentados. Muitos são basófilos ou granulocitos mas destituídos do colar de plaquetas. Este aspecto, que já foi considerado como de uma produção deficiente de plaquetas, representa em realidade um aumento do «pool» de megacariócitos jovens, em rápido desenvolvimento, causado pela hiperdestruição periférica das plaquetas.

TRATAMENTO

É evidente que a primeira medida a ser tomada é a retirada de toda a medicação que não seja estritamente indispensável, principalmente se uma das drogas conhecidas como possível causadora de trombocitopenia é utilizada pelo paciente. Frequentemente esta única medida é suficiente para que, em poucos dias o nível sanguíneo das plaquetas retorne ao normal.

Se, entretanto, as manifestações hemorrágicas forem muito importantes, ou se não houverem drogas envolvidas nesta fase aguda inicial, os corticóides estarão indicados. Habitualmente emprega-se Prednisona na dose de 1 mg/kg/dia. As plaquetas sobem entre o 7º e o 10º dia, mas frequentemente há um aumento a partir do 3º dia de tratamento. É discutido se esta orientação tem efeito real sobre a evolução da doença. Diversos trabalhos (6,9) demonstram que não

há diferença entre os grupos de doentes que receberam e os que não receberam corticoterapia.

Após esta fase aguda, muitos pacientes estão curados definitivamente, principalmente as crianças, não mais apresentando qualquer manifestação. Outros, entretanto, passado algum tempo da supressão do corticóide, que é administrado durante 15 a 30 dias, desenvolvem novamente plaquetopenia; outros ainda nem respondem ao tratamento, mesmo que a dose seja elevada para 2 ou 3 mg/kg/dia de Prednisona.

Neste caso o paciente vai evoluindo para a cronicidade (adultos em geral), onde a regra são manifestações intermitentes, conforme em fase de tratamento ou não. Após um período de 6 a 12 meses na espera de uma eventual remissão espontânea definitiva, entra em cogitação a esplenectomia, também indicada para aqueles em que a recuperação da trombocitopenia é insatisfatória com corticóides.

O ideal é que em todos os pacientes aos quais se propõe a retirada do baço, fosse possível determinar a sobrevida das plaquetas e, principalmente, confirmar a seqüestração esplênica predominante com radiocromo. Sua utilidade reside no fato das possibilidades de remissão pós-cirúrgicas serem grandes apenas nestes casos. Em crianças a cirurgia deve sempre ser adiada para depois dos 4 anos, quando decrescem as complicações infecciosas pós-esplenectomia.

Um excelente guia na falta do estudo radioisotópico para a previsão da resposta à cirurgia, é a resposta aos

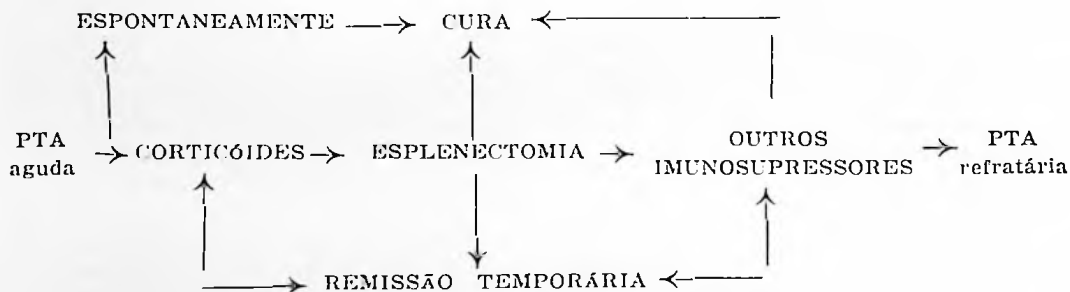
corticóides. Os doentes que habitualmente respondem bem ao tratamento clínico tem boa resposta à esplenectomia (5).

A grande maioria dos doentes é então curada definitivamente com a retirada do baço. Infelizmente alguns pacientes ainda permanecem trombocitopênicos, principalmente aqueles cuja sequestração era predominantemente hepática ou hêpato-esplênica. Ocorre que nestes casos, após a cirurgia, a dose de corticóides a ser empregada para manter determinado nível de pla-

quetas é menor do que antes. Neste pequeno grupo podemos tentar o emprego de outras drogas imuno-supressoras: 6-mercaptopurina, azatioprina, cloroaminofeno, vimblastina ou ciclofosfamida. A azatioprina é a que mais tem sido utilizada, na dose de 3 a 4 mg/kg/dia. Nesta fase ainda obtemos resultados positivos para alguns pacientes, outros, entretanto, continuam trombocitopênicos, refratários a todo tratamento. O quadro 3 resume as possibilidades de tratamento e evolução.

QUADRO 3

EVOLUÇÃO E TRATAMENTO DA PTA



Habitualmente não há indicação para transfusão de plasma rico ou concentrado de plaquetas. Como o mecanismo básico é a hiperdestruição, as plaquetas transfundidas são retiradas de circulação em curto espaço de tempo, não havendo aumento do número de plaquetas circulantes, evidenciável por uma determinação realizada após a transfusão. Excepcionalmente quando hemorragias com risco de vida ocorrem, podemos lançar mão deste

recurso. Embora rapidamente destruídas, estarão presentes no local do sangramento por alguns momentos, dando origem a um tampão hemostático que pode sustar uma hemorragia severa.

Em conclusão, o tratamento atual permite um alto nível de cura: a prednisona sendo utilizada na fase inicial, a esplenectomia na fase crônica e outras drogas imunossupressoras nos casos refratários.

SUMMARY: Analysis of ATP, its etiology with emphasis on drug induced thrombocytopenia. Discussion of immunologic mechanism, platelet production and survival factors. Clinical and haematological aspects are presented as well as treatment and prognosis.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. BALDINI, M. G. — Idiopathic thrombocytopenic purpura and the ITP syndrome. *The Medical Clinics of North America*, 56(1):47-64, Jan. 1972.
2. BERNARD, J. et alii — Les purpuras thrombopéniques idiopathiques: remarques cliniques et étiologiques sur 341 cas personnels. In: —. *Actualités Hematologiques*. Paris, Masson, 1970. p. 3-17. Quatrième Série
3. BLOMGREN, S. E. — Drug-induced lupus erythematosus. *Seminars in Hematology*, 10(4):345-9, Oct. 1973.
4. BRANEHÖG, I. et alii — The relation of thrombokinetics to bone marrow megakaryocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood: The Journal of Hematology*, 45(4):551-62, Apr. 1975.
5. BRENNAN, M. F. et alii — Correlation between response to corticosteroids and splenectomy for adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *The American Journal of Surgery*, 129(4):490-2, Apr. 1975.
6. DELOBEL, J. et alii — Les purpuras thrombopéniques idiopathiques: indications thérapeutiques. In: BERNARD, J. — *Actualités Hematologiques*. Paris, Masson, 1970. p. 30-45. Quatrième Série
7. ELLMAN, L. et alii — Platelet autoantibody in a case of infectious mononucleosis presenting as thrombocytopenic purpura. *The American Journal of Medicine*, 55(5):723-6, Nov. 1973.
8. HALL, C. A. — Disorders of hypersensitivity. In: —. — *The blood in disease*. Philadelphia, Lippincott, 1968. cap. 7. p. 115-30.
9. LAMMI, A. F. & LOVRIC, V. A. — Idiopathic thrombocytopenic purpura: an epidemiologic study. *The Journal of Pediatrics*, 83(1):31-6, July 1973.
10. McMILLAN, R. et alii — In vitro platelet phagocytosis by splenic leukocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*, 290(5):249-51, Jan. 1974.
11. MIESCHER, P. A. — Drug-induced thrombocytopenia. *Seminars in Hematology*, 10(4):311-25, Oct. 1973.
12. NAJEAN, Y. & ARDAILLOU, N. — Les purpuras thrombopéniques idiopathiques: apport des méthodes isotopiques à l'exploration des purpuras thrombopéniques. In: BERNARD, J. *Actualités Hematologiques*. Paris, Masson, 1970. p. 18-29. Quatrième Série

13. PRANKERD, T. A. J. — Idiopathic thrombocytopenic purpuras. *Clinics in Hematology*, 1(2):327-37, Jun. 1972.
14. ZWEIMAN, B.; TOMAR, R. H.; GROSS, P. R. — Lupus erythematosus profundus following thrombocytopenic purpura. *Archives of Dermatology*, 111(3):347-51, Mar. 1975.

JULIO ROBERTO DIEHL
Rua Hornório Silveira Dias, nº 1845
90.000 — Porto Alegre — RS