

Clitopenias de origen inmune

Guillermo R. Gutiérrez-Espíndola*

Las citopenias de origen inmunológico comprenden a varias entidades, en esta sección se describe la patogénesis de algunas citopenias de mayor importancia (Cuadro I).

Cuadro I. Principales citopenias de origen inmune

I.	Anemia
a)	Aplasia Pura de Serie Roja (APSR).
b)	Anemia Hemolítica Autoinmune (AHA).
c)	Anemia hemolítica relacionada a medicamentos.
d)	Anemia hemolítica aloinmune del recién nacido
II.	Neutropenia
a)	Neutropenia autoinmune
b)	Neutropenia aloinmune neonatal
c)	Neutropenia asociada a enfermedades autoinmunes.
d)	Neutropenias asociadas a procesos inflamatorios
e)	Neutropenia relacionada a medicamentos.
III.	Trombocitopenia
a)	Aplasia megacariocítica adquirida.
b)	Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).
c)	Trombocitopenia asociada a SIDA.
d)	Trombocitopenia cíclica.
e)	Trombocitopenia asociada a medicamentos.
f)	Trombocitopenia por heparina.
g)	Trombocitopenia aloinmune neonatal.
h)	Trombocitopenia post-transfusional.

I. Anemia

La APSR está asociada con enfermedades autoinmunes, virales y neoplásicas, como el timoma y la leucemia linfocítica crónica (LLC). En esta entidad nosológica se han identificado anticuerpos (Ac) que inhiben a los precursores eritroides en la médula ósea, así como a la eritropoyetina. Por otra parte, las células T de pacientes con APSR asociada a timoma, LLC y leucemia de linfocitos grandes granulares pueden suprimir *in vitro* a la eritropoyesis.¹

En la AHA por Ac calientes los Ac IgG cubren a los eritrocitos solos o combinados con fracciones del complemento y posteriormente son retirados por macrófagos del SRE, porque los macrófagos cuentan con receptores específicos para la IgG (Fc Ryl-III) y el complemento. La AHA por Ac fríos es mediada por aglutininas frías (IgM) y hemolisinas potentes como el Ac de Donath-Landsteiner (Ac bitérmico) que causa la hemoglobinuria paroxística al frío; la frecuencia de esta AHA por Ac fríos es menor que la producida por Ac calientes y otra diferencia importante es la participación del complemento asociada a los Ac fríos. Los Ac de tipo IgA reaccionan en caliente y son raros; por otra parte la IgM de reacción caliente causa AHA grave por acción del complemento.^{2,3,4}

En la AHA mediada por drogas se describen diferentes mecanismos que producen hemólisis: a) la formación de haptenos, que es mediada por un Ac IgG, b) la formación de complejos (droga+Ac+célula blanco), en el cual participan Ac de tipo IgM o IgG así como el complemento, estos complejos pueden afectar también otras células como las plaquetas y los granulocitos, y c) formación de autoanticuerpos con los que la tolerancia inmune es engañada, como ocurre con el uso de metildopa que produce Ac IgG anti Rh, Ac antinucleares y Ac anti actina; aunque sólo en 1 a 2% de pacientes inmunizados se produce verdadera hemólisis. Otros medicamentos que pueden inducir AHA son la levodopa, el ácido mefenámico, los AINE, el interferón alfa, ciclosporina y fludarabina.⁵ Finalmente, en la anemia hemolítica por inmunización materno-fetal se pueden observar Ac contra antígenos de los sistemas Rh (D), ABO, MNS, Kell, Duffy, Kidd y en raros casos C y E. Los Ac IgG anti D producen hemólisis extravascular de moderada a grave, siendo la causa más frecuente de muertes. Los Ac IgG también intervienen en la incompatibilidad a los grupos A y B en la cual, puede haber activación del complemento a diferencia de lo que ocurre con el sistema Rh.

* Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco No. 1626-406 Col. Del Valle C.P. 03100 México, D.F. Tel. 55341856 Te/Fax: 55241112.

II. Neutropenia

La neutropenia autoinmune puede dividirse en primaria cuando se presenta en forma pura y secundaria cuando se encuentra asociada con enfermedades autoinmunes. En el primer caso las infecciones que se presentan suelen ser de tipo bacteriano y leves a diferencia de las que se presentan en el segundo grupo que por lo general suelen ser infecciones más graves. Los Ac pueden dirigirse contra los antígenos (Ag) NA1, NA2, CD11a y CD11b en los neutrófilos; otros Ag en éstas células son el FC gamma RIIIb. Los casos de neutropenia autoinmune secundaria con mayor frecuencia presentan Ac específicos contra Fc gamma RIIIb.⁶ En el tipo autoinmune neonatal, los Ac maternos de tipo IgG cruzan la placenta y se dirigen contra Ag de los neutrófilos heredados del padre; los Ac antineutrófilos también son responsables de causar reacciones transfusionales.

En pacientes con neutropenia inmunológica e infección concomitante se han observado niveles elevados de FEC-G, dichos niveles se normalizan después del tratamiento exitoso con antibióticos indicando esto que el FEC-G incrementado puede ser resultado de la infección y no de la misma neutropenia.⁷ Cuando la neutropenia se asocia a enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso generalizado (LEG) y la artritis reumatoide existen complejos inmunes presentes en la circulación sanguínea y en el interior de los neutrófilos en forma incrementada, así como autoanticuerpos que pueden favorecer la neutropenia. En pacientes con LEG exacerbado se ha descrito la presencia de neutrófilos apoptóticos que correlacionan positivamente con actividad de la enfermedad, esto puede contribuir al exceso de autoantígenos incluyendo al ADN.⁸ Por otra parte en el síndrome de Felty, la neutropenia algunas veces se favorece por la esplenomegalia pero en la mayoría de las veces su causa es inmunológica e incluso por acción citotóxica sobretodo si hay aumento de linfocitos grandes granulares. Por otro lado, semejante a lo que ocurre en la APSR, la neutropenia también se ha descrito asociada a timoma.

En pacientes con enfermedades inflamatorias pueden existir mecanismos inmunológicos capaces de producir neutropenia semejante a lo que ocurre en el LEG ; por ejemplo: en la infección por

VIH existe una activación policlonal de células B, autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes; en pacientes infectados con el virus se ha encontrado el Ac anti alfa M beta 2, particularmente cuando hay neutropenia inexplicable, la presencia de dichos Ac puede tener relación con la disfunción de neutrófilos y el riesgo aumentado de infecciones bacterianas no oportunistas.⁹ Finalmente, otra causa de neutropenia por mecanismos inmunológicos o alérgicos es la que se presenta secundaria al uso de medicamentos, observándose disminución o ausencia de la serie granulocítica en la médula ósea (agranulocitosis) la cual no se relaciona con la dosis. Se ha informado con el uso de varios grupos de medicamentos como AINE, antibióticos, antipalúdicos y recientemente se ha descrito neutropenia fatal por el uso de ticlopidina.¹⁰

III. Trombocitopenia

En la aplasia megacariocítica, de acuerdo a estudios *in vitro* se ha sugerido una etiología autoinmune similar a la APSR y estos pacientes han desarrollado después de algún tiempo LEG, anemia aplásica o leucemia. Investigaciones serológicas muestran que la mayoría de pacientes con trombocitopenia autoinmune tiene autoanticuerpos IgG dirigidos contra glucoproteínas plaquetarias, por ejemplo: GP-IIb/IIIa. Pacientes con PTI y trombocitopenia asociada a medicamentos revelan destrucción plaquetaria extravascular por células del SRE. Los títulos de Ac en pacientes con PTI se relacionan de forma inversa con las cifras de plaquetas, las cuales además tienen supervivencia acortada; sin embargo, se ha observado que en otros pacientes la supervivencia plaquetaria es normal y los autoanticuerpos comprometen principalmente la producción de plaquetas por acción sobre los megacariocitos. Algunos autores han informado la presencia de linfocitos B oligoclonales responsables de la producción de autoanticuerpos en este tipo de pacientes, sin embargo otros investigadores no han confirmado lo anterior y sugieren una posible alteración en las células T capaz de iniciar la enfermedad¹¹. La trombocitopenia asociada a SIDA se debe en parte a una baja producción plaquetaria por infección del virus a los megacariocitos, por otro lado, existe una destrucción incrementada de plaquetas por un efec-

to inmune mediado por Ac dirigidos contra el complejo GP-IIb/IIIa semejante a la PTI. Otro mecanismo más de trombocitopenia en SIDA es por complejos inmunes formados por un Ac anti-idiotipo unido a Ac del Ag gp-160/120 del virus que depuran a las plaquetas y además los Ac anti VIH gp 160/120 pueden reaccionar en forma cruzada con el complejo GPIIb/IIIa.

En la trombocitopenia cíclica diversos estudios sugieren incremento de la IgG superficial de plaquetas que coincide con trombocitopenia y además, el eluido de plaquetas muestra Ac dirigidos contra el complejo GP IIb/IIIa y Ib/IX. La supervivencia plaquetaria también se encuentra acortada y coincide con la trombocitopenia. Es bien conocido que el uso de diferentes medicamentos produce trombocitopenia, esto se debe en algunos casos a que el medicamento sensibilizante provoca cambios estructurales en la membrana de las plaquetas, como se ha referido con los antagonistas del receptor GPIIb/IIIa;¹¹ o bien se forman complejos (droga-proteína) que estimulan la formación de un Ac en personas susceptibles ocasionando la destrucción plaquetaria. En otros casos existe la formación de verdaderos autoanticuerpos contra plaquetas como ocurre con la metildopa, o la inducción de Ac por la formación de haptenos.

La trombocitopenia inducida por heparina se ha reportado en 6% de los pacientes que la reciben, con el riesgo además de desarrollar fenómenos trombóticos. Los Ac resultan de la formación del complejo heparina + factor plaquetario 4, al cual esta unido dicho Ac, todo lo cual reacciona con los receptores Fc de las plaquetas produciéndose la trombocitopenia, con activación plaquetaria y posible trombosis.¹²

La trombocitopenia inmunológica del recién nacido es el resultado del paso trasplacentario de Ac contra Ag heredados en las plaquetas fetales; los Ag más frecuentes son HPA-1a (PL^{AL}) y HPA-5b. La alosensibilización se da con el primer embarazo y aparece en los subsecuentes. La púrpura postransfusión es otra entidad donde la trombocitopenia es secundaria a una alteración inmune, se forman Ac dirigidos generalmente contra el

AgPL^{AL} de las plaquetas. Los Ac se pueden formar por la expresión de epítopes o también por la formación de complejos inmunes en las plaquetas autólogas.^{13,14}

Referencias

1. **Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG.** The Pathophysiology of Pure Red Cell Aplasia: Implications for Therapy. *Blood* 1996;87(11):4831.
2. **Rosse W, Bussel J, Ortel T.** Challenges in Managing Autoimmune Disease. Education Program ASH Book 1997, p.92.
3. **Freedman J, Wright J, Lim FC.** Hemolytic warm IgM autoagglutinins in autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion* 1987;27:464.
4. **McCann EI, Shirley RS, Kickler TS.** IgM autoagglutinins in warm autoimmune hemolytic anemia: A poor prognostic feature. *Act Haematol* 1992;88:120.
5. **Homberg JC.** Drug induced autoimmune hemolytic anemia. *Press Medicale* 1999;28(13):703.
6. **Bruin MC, von dem Borne AE, Tamminga RY.** Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. *Blood* 1999;94(5):1797.
7. **Bux J, Hofmann C, Welte K.** Serum G-CSF levels are not increased in patients with antibody-induced neutropenia unless they are suffering from infections diseases. *Br J Haematol* 1999;105(3):616.
8. **Courtney PA, Crockard AD, Williamson K.** Increased apoptotic peripheral blood neutrophils in systemic lupus erythematosus: relations with disease activity, antibodies to double stranded DNA and neutropenia. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (5):309.
9. **Rubinstein DB, Farrington GK, O'Donnell C.** Autoantibodies to leukocyte alpha M beta 2 integrin glycoproteins in HIV infection. *J Appl Biom (Orlando)* 1999;90(3):352.
10. **Szto GY, Linnemeier TJ, Ball MW.** Fatal neutropenia and thrombocytopenia associated with ticlopidine after stenting. *Am J Cardiol* 1999;83(1):138,A10.
11. **George JN, Berkowitz SD, Raskob GE.** Platelets. Acute Thrombocytopenia. *Hematology* 1998. Education Program ASH Book, p. 371.
12. **Kelton JG.** Autoimmune thrombocytopenia. Education Program ISH-EHA Book 1998,p1.
13. **Parker LS.** Thrombocytopenia Caused by Immunologic Platelet Destruction in Wintrobe's, *Clinical Hematology* edited by Lee GR, Foerster J, Lukens J. tenth ed, Williams & Wilkins 1999, pp.1583.
14. **George JN, El-Harake MA, Aster RH.** Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms in Williams Hematology, edited by Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, fifth ed. Mc Graw Hill 1995, pp. 1315.