

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA POR CITOMEGALOVÍRUS: RELATO DE CASO

IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA FOR CTOMEGALOVIRUS INFECTION: A CASE REPORT

CAMILA EMIDIO **BASTOS**^{1*}, CARLA MENDES **SEGUNDO**², FELIPE RAPHAEL BUGARIM **BITTENCOURT**³, OTILÍO JOSÉ NICOLAU DE **OLIVEIRA**⁴

1. Acadêmico do curso de graduação do curso Medicina da Universidade Federal da Paraíba; 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará – Sobral; 3. Residente em Clínica Médica do Hospital Geral de Fortaleza; 4. Preceptor de Clínica Médica do Hospital Geral de Fortaleza, Ceará, Brasil.

* Av. Gomes de Matos, 82, Jardim América, Fortaleza, Ceara, Brasil. CEP: 60410-424. camilabastos3@hotmail.com

Recebido em 23/03/2017. Aceito para publicação em 10/05/2017

RESUMO

Com o objetivo de analisar a patologia Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) secundária a citomegalovírus, em que, além das manifestações clínicas mais comuns como petéquias, púrpuras e sangramento em mucosas, pode evoluir para uma progressão mais grave com hemorragia intra-craniana ou hemorragia gastrointestinal se o tratamento não for iniciado precocemente. No presente artigo, apresentamos como estudo de caso uma mulher de 40 anos, admitida com 3000 plaquetas e petéquias em membros inferiores, pelos quais foi diagnosticada com PTI, entretanto, refrataria a terapia padrão de pulsoterapia com metilprednisolona por 3 dias. Após pesquisa e confirmação da infecção por CMV, foi iniciado ganciclovir com manutenção de prednisona de 40 mg apresentando aumento da série plaquetária juntamente com a melhora clínica. Depois de 21 dias, a paciente recebeu alta com contagem de plaquetas de 62.000 e CMV carga viral indetectável pelo método Pcr e assintomática.

PALAVRAS-CHAVE: Citomegalovirus, Púrpura Trombocitopênica Idiopática, Reação em cadeia da polimerase.

ABSTRACT

In order to analyze the pathogenesis of thymic thrombocytopenic purpura (ITP) secondary to cytomegalovirus, in addition to the more common clinical manifestations such as petechiae, purpura and mucosal bleeding, it may progress to a more severe progression with intra-cranial hemorrhage or gastrointestinal bleeding If treatment is not started early. In the present article, we presented as a case study a 40-year-old woman, admitted with 3000 platelets and petechiae in the lower limbs, for whom she was diagnosed with ITP. However, she refracted the standard therapy of pulse therapy with methylprednisolone for 3 days. After research and confirmation of CMV infection, ganciclovir was started with 40 mg prednisone maintenance, increasing the platelet series along with clinical improvement. After 21 days, the patient was discharged with a platelet count of 62,000 and CMV viral load undetectable by the Pcr method and asymptomatic.

KEYWORDS: Cytomegalovirus, Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic, polymerase chain reaction.

1. INTRODUÇÃO

Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) é uma patologia auto-imune caracterizada por uma redução do número plaquetário, decorrente de um excesso de destruição plaquetária periférica ou produção inadequada das plaquetas na medula óssea¹. as manifestações dependem do grau de trombocitopenia e da função das plaquetas. Surgimento de hematomas, petéquias e sangramento em mucosas podem ocorrer².

Trata-se de uma doença mais frequente em crianças, entretanto pode estar presente em adultos^{3,4,5}. O diagnóstico é baseado na história, exame físico e presença isolada de trombocitopenia sem outra etiologia aparente ou secundárias a infecções virais tais como varicela, Citomegalovírus (CMV), Hepatite C, HIV e *Helicobacter pylori*.^{6,7,8}

O CMV é uma causa conhecida de PTI, contudo são poucos os relatos associados ao diagnóstico de adultos imunocompetentes⁹. Em paciente sadios, o vírus comumente se manifesta de forma assintomática ou como síndrome tipo mononucleose e a, maioria responder com regressão dos sintomas e elevação dos níveis plaquetários para valores seguros à primeira linha do tratamento, corticoide e imunoglobulina intravenosa¹⁰.

Apresentamos um caso de uma mulher adulta imunocompetente diagnosticada com PTI após infecção por CMV, refrataria a terapia padrão. O número de plaquetas melhorou dentro de duas semanas após iniciar o ganciclovir.

O objetivo do trabalho é reforçar a necessidade de investigação do CMV como uma importante etiologia em casos de persistência grave de trombocitopenia, principalmente antes de partir para medidas invasivas como a esplenectomia. Além de propor um tratamento individualizado à PTI por CMV devido ao amplo espectro de necessidades dos pacientes e respostas terapêuticas.

2. CASO CLÍNICO

Paciente sexo feminino, 40 anos, imunocompetente apresentou-se ao serviço de emergência queixando-se de petéquias inicialmente em membros inferiores distais simétrico, que progrediram de forma ascendente para pernas, braços. Além disso, apresentava hematuria e surgimento de "bolhas de sangue" na língua. O exame físico revelou uma erupção petequiral no tronco, nas extremidades inferiores e na mucosa oral além de bolhas hemorrágicas em língua. Na admissão, a paciente se encontrava com contagem de plaquetas 3.000. A plaqueta normal em Caucasianos saudáveis é 150.000-400.000/mm³ (um milímetro cúbico equivale a um Microlitro), ou $150-400 \times 10^9 / L$ (4). Os sinais vitais do paciente eram estáveis, incluindo a ausência de febre, e aplicação de vacina recente. No exame físico não foi encontrada esplenomegalia. Na administração foi realizado 01 concentrado de plaqueta e iniciado corticoide na dose 1g/kg/dia, contudo não apresentou melhora na contagem de plaquetas do paciente. Foi então realizado pulsoterapia com metilprednisolona por 3 dias. Contudo, não mostrou qualquer outro benefício clínico. Diante do quadro foi aventada a possibilidade de ITP secundário. Sendo realizado pesquisa infecciosa que constou IgM e IgG positivos para citomegalovirus e PCR 28.188. Realizado, endoscopia digestiva e feito da uréase, sem evidências para *H. pylori*. O mielograma revelou material normocelular para a idade com hiperplasia discreta da série megacariocítica. Iniciado ganciclovir após 15 dias da pulsoterapia e com manutenção de prednisona de 40 mg. Observou-se queda da carga viral juntamente com o aumento da serie plaquetaria. Paciente recebeu alta após 21 dias de tratamento com ganciclovir com contagem de plaquetas de 62.000, CMV carga viral indetectável pelo método PCR e assintomática.

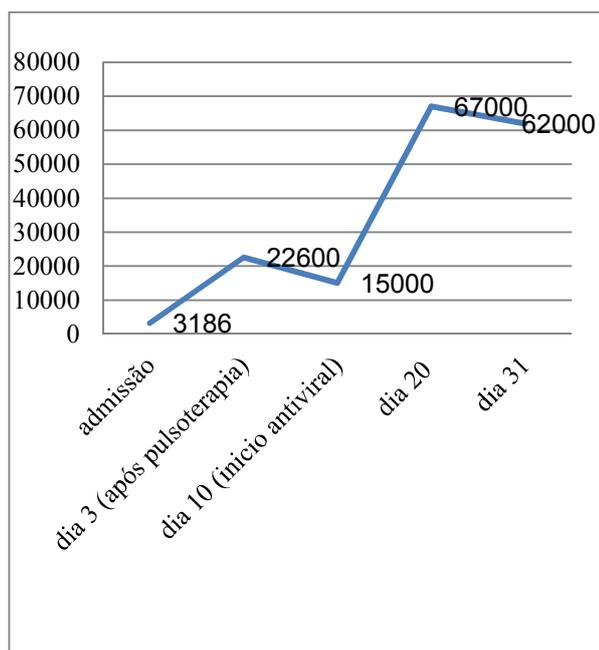


Figura 1. Gráfico representando os valores das plaquetas ao decorrer do internamento.

3. DISCUSSÃO

A PTI secundária é uma trombocitopenia aguda causada por auto-anticorpos contra plaquetas⁸. O CMV tem sido relatado como causador e perpetuador de PTI secundária, tanto na população pediátrica, como nos adultos^{3,4,5}. Em adultos, costuma apresentar-se com um curso insidioso, de caráter crônico e frequentemente requer intervenção médica.³ As manifestações clínicas mais comuns são petéquias e púrpuras. A PTI secundária é conhecida por uma progressão mais grave com hemorragia intra-craniana ou hemorragia gastrointestinal que pode levar a um desfecho fatal, se o tratamento não for iniciado precocemente^{6,7}.

O mecanismo de trombocitopenia induzida pelo CMV ainda não é claro, contudo várias hipóteses foram descritas por Crapnell *et al*, como o mimetismo e infecção crônica levando a desregulação do sistema imune, como também o próprio vírus sendo capaz de infectar diretamente megacariócitos e diminuir a produção de plaquetas¹¹. O que parece ser a melhor explicação para a incapacidade de responder as terapias convencionais com corticoide, uma vez que esta terapia não promove aumento na produção de plaquetas.

O diagnóstico é feito com base na história clínica, exame físico, hemograma e esfregaço de sangue periférico. O exame da medula óssea é recomendado para adultos com características atípicas, idade superior a 60 anos ou em pacientes que se submetem à esplenectomia¹². Neste estudo optou-se em realizar o mielograma após a não resolubilidade do caso posteriormente pulso terapia com corticoide, visando descartar qualquer outra condição clínica que perpetuasse a trombocitopenia, por não ter apresentado de forma típica nesta paciente do estudo.

O CMV pode ser detectado via cultura, sorologia, ensaios de antígenos, PCR e citopatologia. Dimaggio *et al*, sugere que a PCR deve ser ordenada se houver uma forte suspeita clínica de uma infecção¹³. A presença de trombocitopenia isolada com ou sem mialgia, febre, elevação das transaminases e linfócitos atípicos, granulação tóxica ou neutrofilia no esfregaço devem levantar a suspeita de CMV¹⁴. Contudo, este trabalho corrobora para que a investigação seja feita para todos os pacientes que tiveram uma limitada resposta a terapia específica para PTI, como demonstrado a paciente não tinha clínica que levasse a suspeitar a princípio de CMV.

O tratamento padronizado de primeira linha seria esteroide com ou sem imunoglobulina quando plaquetas abaixo de $30 \times 10^9/L$. Uma segunda opção seria Rituximab (um anticorpo monoclonal anti-CD-20), agonista do receptor da trombopoietina ou esplenectomia. Se trombocitopenia refrataria grave e crônica, pode-se tentar imunossuppressores (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetil), agentes estimuladores da trombopoiese¹⁵. Alguns estudos demonstraram que o uso de esteroides e outros tratamentos imunossuppressores podem exacerbar a infecção primária e desencadear uma nova diminuição na contagem de plaquetas^{10,16,17}. Um artigo publicado em 2014, refere vantagem na combinação do Ganciclovir

IV com Citogama IV por estimular uma supressão rápida do CMV¹⁸. A paciente do estudo foi tratada com base nas diretrizes atuais com corticoide, exceto por um aumento temporário na contagem de plaqueta, a doente não conseguiu ter uma resposta duradoura à terapia padrão. Entretanto, o tratamento com a terapia antiviral produziu um aumento da contagem de plaquetas e melhoria dos resultados clínicos na paciente (Figura I).

As diretrizes atuais da american society of hematology para o diagnóstico e manejo de PTI recomendam a verificação e o tratamento apenas para a Hepatite C e o HIV¹⁵. Este relato de caso traz a importância de se recomendar a realização de testes diagnósticos de CMV como parte do diagnóstico, principalmente se houver suspeita clínica, uma vez que o tratamento do CMV pode melhorar a PTI e eliminar a necessidade de cirurgia.

4. CONCLUSÃO

A doença por CMV pode imitar uma serie de diagnósticos alternativos ou ser assintomática o que representa um desafio diagnostico, especialmente em adultos imunocompetentes. Concluímos que a investigação deve ser realizada em qualquer suspeita clinica de CMV com base na exposição a ele, refratariedade ou gravidade da PTI. É aconselhado realizar teste para infecção por CMV inicialmente por pesquisa da sorologia e por fim por PCR. Os corticoides parecem não ter efeito enquanto persistência do quadro infeccioso do cmv. Além disso, o tratamento com ganciclovir deve ser iniciado após diagnostico de infecção ativa pelo vírus, uma vez que o tratamento do CMV pode melhorar a PTI e evitar necessidade de procedimentos invasivos. Por fim, são necessários pesquisas adicionais para estabelecer diretrizes para o tratamento da trombocitopenia induzida por cmv em pacientes imunocompetentes.

5. REFERÊNCIAS

- [01] Nugent D, Mcmillan R, Nichol JL, Slichter SJ. Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol*, 2009 Sep;146(6):585-96.
- [02] Chong BH. Primary immunological thrombocytopenia: pathogenesis understanding for better treatments. *J Thromb Haemostat*. 2009; 7(2):319-321. Doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03258.x. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2008.03258.x/full>
- [03] Sheng Yu Z, Tang LF, Zou CC, Yan ZJ, Zhao ZY. Cytomegalovirus- associated idiopathic thrombocytopenic purpura in Chinese children. *Scand J Infect Dis*: cidade, 2008; 40 (11-12) : 922-927.
- [04] Ding Y, Zhao L, Mei H, Zhang SL, Huang ZH. Role of myeloid human cytomegalovirus infection in children's idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol*, 2007 Apr-May;24(3):179-88. Doi: 10.1080/08880010601166421. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454787>
- [05] Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*, 2010 Mar; 85(3):174-80. Doi: 10.1002/ajh.21616. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131303>
- [06] Liebman HA. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: cidade, 2008:212-8. Doi: 10.1182/asheducation-2008.1.212. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074085>
- [07] Dimaggio D, Anderson A, Bussel JB. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory. *Br J Haematol*: cidade, 2009 Jun;146(1):104-12. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07714.x. Epub 2009 May 9.
- [08] James NG, Donald MA. Immune Thrombocytopenia (ITP) in Adults: Clinical Manifestations and Diagnosis, up to date [Internet]. 2015. Jan [citado em 2 jan. 2017. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ity-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- [09] Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology*, 2008 Mar 27;5:47. Doi: 10.1186/1743-422X-5-47. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2289809/>
- [10] Alliot C, Barrios M. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia in an immunocompetent adult effectively treated with intravenous immunoglobulin: a case report and review. *Hematology*, 2005 Aug;10(4):277-9.
- [11] Crapnell K, Zanjani ED, Chaudhuri A, Ascensao JLST, Jeor S, Maciejewski JP. In vitro infection of megakaryocytes and their precursors by human cytomegalovirus. *Blood*, 2000 Jan 15;95(2):487-93.
- [12] Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: púrpura trombocitopênica idiopática. Brasília, Portaria SAS/MS nº 1.316, de 22 de novembro de 2013. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-purpura-tromboc-idiopatica-livro-2013.pdf>
- [13] De Matos SB, Meyer R, Lima FWM. Citomegalovírus: uma revisão da patogenia, epidemiologia e diagnóstico da infecção. *Rev.Saúde. com*, 2011; 7 (1): 44-57.
- [14] Ross AS, Novak Z, Pati S, *et al.* Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*, 2011 Oct; 11(5):466-74. <http://dx.doi.org/10.2174/187152611797636703>
- [15] Neunert C, Lim W, Crowther M, *et al.* The American Society of Hematology. 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*: cidade, 2011 Apr 21; 117(16):4190-207. Doi: 10.1182/blood-2010-08-302984. Epub 2011 Feb 16. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/117/16/4190?ssochecked=true>
- [16] Sahud MA, Bachelor MM. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia. An unusual case report. *Arch Intern Med*, 1978 Oct; 138(10):1573-5.
- [17] Arruda VR1, Rossi CL, Nogueira E; *et al.* Cytomegalovirus infection as cause of severe thrombocytopenia in a nonimmunosuppressed patient. *Acta Haematol*, 1997; 98(4):228-30.
- [18] Shrestha R, Rondelli D, Sherpa MT. Cytomegalovirus: A possible cause of Persistent Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura. *Journal of Advances in Internal Medicine*, 2014; 03(01):42-45