

# Púrpura trombocitopénica inmune secundaria a infección por *Helicobacter pylori*

Immune thrombocytopenic purpura secondary to *Helicobacter pylori* infection

Nelson Miguel Nina García<sup>1</sup>, Gustavo Peredo Linares<sup>2</sup>

## Resumen

La púrpura trombocitopénica inmune es un trastorno inmunológico caracterizado por la disminución del recuento de plaquetas de forma transitoria o persistente. Puede ser primaria o secundaria en función a la presencia o ausencia de trastornos asociados. Algunos casos se asocian con la infección por *Helicobacter pylori*, y en estos pacientes el tratamiento erradicador tiene impacto positivo en el recuento de plaquetas. Presentamos cuatro pacientes adultos (dos varones y dos mujeres) con púrpura trombocitopénica inmune secundaria a infección por *Helicobacter pylori*, los cuales mostraron respuestas favorables al tratamiento erradicador, con mejoría de los recuentos plaquetarios y remisión de las manifestaciones hemorrágicas. Consideramos que debe realizarse la detección rutinaria de esta bacteria en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune debido a la elevada prevalencia de la infección en nuestra región y el impacto favorable del tratamiento en el recuento de plaquetas.

**Palabras claves:** púrpura trombocitopénica idiopática, *helicobacter pylori*, trombocitopenia, adultos

## Abstract

Immune thrombocytopenic purpura is an immune disorder characterized by a decrease in platelet count transiently or persistently. It can be primary or secondary depending on the presence or absence of associated disorders. Some cases are associated with *Helicobacter pylori* infection, and in these patients eradication treatment has a positive impact on the platelet count. We present four adult patients (two males and two females) with immune thrombocytopenic purpura secondary to *Helicobacter pylori* infection, which showed favorable responses to eradication treatment, with improvement of platelet counts and remission of hemorrhagic manifestations. We believe that routine detection of this bacterium should be performed in patients with immune thrombocytopenic purpura due to the high prevalence of infection in our region and favorable impact of treatment on the platelet count.

**Keywords:** idiopathic thrombocytopenic purpura, *helicobacter pylori*, thrombocytopenia, adults

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI), es un trastorno inmunológico caracterizado por la disminución del recuento de plaquetas de forma transitoria o persistente, que en función al grado de trombocitopenia incrementa el riesgo de sangrado<sup>1</sup>.

La PTI se clasifica en primaria cuando no existe una causa subyacente identificable y secundaria cuando se asocia a un trastorno subyacente (por ejemplo, enfermedades autoinmunes, trastornos linfoproliferativos, agentes infecciosos, entre otros)<sup>2</sup>. Es un trastorno poco frecuente, la incidencia anual en adultos es alrededor de dos casos por cada 100 000 según datos provenientes de estudios europeos y norteamericanos<sup>3</sup>.

Desde la primera vez que se describió la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y PTI, varios estudios confirmaron estos hallazgos, destacando además el impacto favorable del tratamiento erradicador en los recuentos plaquetarios<sup>4</sup>. Según la literatura actual, esta asociación está presente a lo largo de todo el mundo, siendo más frecuente en lugares donde existe una elevada prevalencia de infección

por *H. pylori*<sup>4</sup>.

El *H. pylori* es una bacteria gram negativa espiral causante de una variedad de infecciones gastrointestinales, además se asocia con más de 50 enfermedades extragástricas siendo una de estas la PTI<sup>4,5</sup>. Los mecanismos patogénicos propuestos para esta asociación son diversos, entre las que destacan: el mimetismo molecular, activación no específica del sistema inmune, modulación de la función de monocitos/macrófagos y otros mecanismos multifactoriales<sup>4</sup>.

Presentamos una serie de casos de PTI secundaria a infección por *H. pylori*, abordándose aspectos clínico-laboratoriales y resultados del tratamiento. Consideramos importante realizar la presente publicación debido a que Bolivia tiene una elevada prevalencia de infección por *H. pylori*<sup>6</sup>, y a la fecha no se han reportado casos similares en la literatura local a pesar de la presencia de este tipo de escenarios en la práctica clínica habitual. Por otro lado permitirá conocer la caracterización de esta asociación en nuestro medio, la cual tendrá implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

## Presentación de casos

### Caso 1.

Paciente masculino de 58 años de edad, se presenta con cuadro clínico de tres días de evolución caracterizado por presentar epistaxis profusa sin causa aparente, además de aparición espontánea lesiones purpúricas en extremidades. El paciente no refería antecedentes patológicos de interés.

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades Materno Infantil, La Paz, Bolivia

<sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Santa Bárbara, Sucre, Bolivia.

\*Correspondencia a: Nelson Miguel Nina García

Correo electrónico: nelson\_ninag@outlook.com

Recibido el 16 de julio de 2018. Aceptado 03 de septiembre de 2018.

En la evaluación inicial los signos vitales se encontraban estables, con una frecuencia cardiaca de 70 lpm, presión arterial de 120/70 mmHg, temperatura 37° C. Al examen se evidenció lesiones hemorrágicas en la mucosa oral, exantema petequeal y lesiones equimóticas en extremidades, además de esplenomegalia grado<sup>2</sup>. No se evidenció adenopatías y el resto del examen era normal.

El hemograma reportó un nivel de hemoglobina de 12,6 g/dl, recuento de glóbulos blancos de  $4,8 \times 10^9/l$ , recuento de plaquetas de  $3,0 \times 10^9/l$  y volumen corpuscular medio de 84,7 fl. Las pruebas de función hepática, renal y de coagulación no mostraron alteraciones. El frotis de sangre periférica confirmó la presencia de trombocitopenia sin otros hallazgos de interés. La ecografía abdominal reportó la presencia de hepatoesplenomegalia leve.

Los estudios serológicos para HIV-1/2, hepatitis B y C fueron negativos.

Se consideró el diagnóstico de PTI y anemia normocítica normocrómica probablemente secundaria a las manifestaciones hemorrágicas. Se inició tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 gr/día durante tres días, además de transfusión de concentrados plaquetarios debido a la presencia de sangrado activo.

Tras concluir el tratamiento con metilprednisolona, el recuento plaquetario fue de  $10,0 \times 10^9/l$ , con persistencia de manifestaciones hemorrágicas. Se continuó el tratamiento inmunosupresor con prednisona, al día 3 del tratamiento el recuento plaquetario era de  $11,0 \times 10^9/l$ .

Adicionalmente se solicitaron marcadores tumorales, los cuales no mostraron alteraciones, también se solicitó serología para *H. pylori* (detección de IgG específica contra el microorganismo por método ELISA) la cual se reportó como positivo.

Se inició tratamiento erradicador para *H. pylori* con claritromicina, amoxicilina y omeprazol. El hemograma al quinto día de iniciado el tratamiento erradicador reportó un recuento de plaquetas de  $91,0 \times 10^9/l$ , evidenciándose además

la remisión de los datos de sangrado.

A los dos meses de seguimiento el paciente no volvió a presentar episodios de sangrado y el recuento plaquetario se encontraba en  $214 \times 10^9/l$ .

#### Caso 2.

Paciente masculino de 46 años de edad, se presenta con cuadro clínico de dos semanas de evolución caracterizado por presentar lesiones purpúricas en extremidades y tórax, dos días antes de su internación presentó epistaxis profusa sin causa aparente. El paciente no refería antecedentes patológicos de interés.

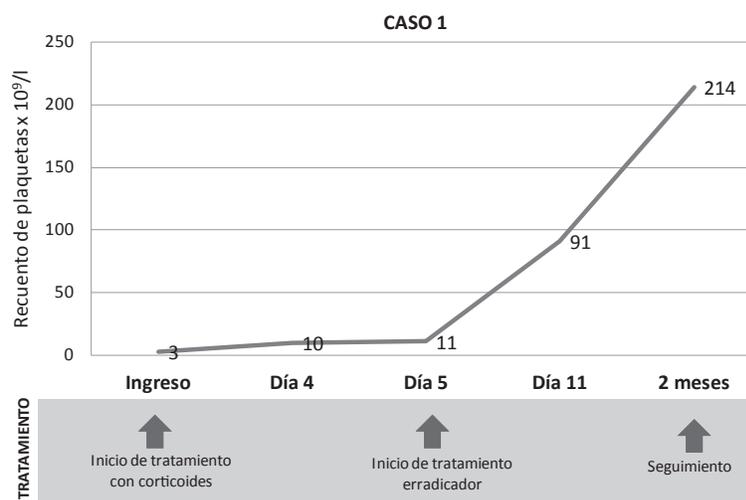
En la evaluación inicial los signos vitales se encontraban estables con una frecuencia cardiaca de 86 lpm, presión arterial de 110/70 mmHg, temperatura 36,6 °C. Al examen fue evidente la presencia palidez mucocutánea, exantema petequeal en extremidades, tórax y abdomen, además de algunas lesiones equimóticas en antebrazos. No se evidenció hepatoesplenomegalia ni adenopatías. El resto del examen físico era normal.

El hemograma reportó un nivel de hemoglobina de 8,2 g/dl, recuento de glóbulos blancos de  $10 \times 10^9/l$ , recuento de plaquetas de  $10 \times 10^9/l$  y volumen corpuscular medio de 100 fl. Las pruebas de función hepática, renal y de coagulación no mostraron alteraciones. El frotis de sangre periférica evidencia trombocitopenia sin presencia de células anormales. Se efectuó el aspirado y frotis de médula ósea donde se evidenció hiperplasia megacariocítica, sin otros hallazgos relevantes.

Los estudios serológicos para HIV-1/2, hepatitis B, C y complejo TORCH fueron negativos. Las pruebas inmunológicas (ANA, anti-DNA, C3 y C4) y los marcadores tumorales se encontraban en rango normal. La ecografía abdominal no reportó hallazgos relevantes.

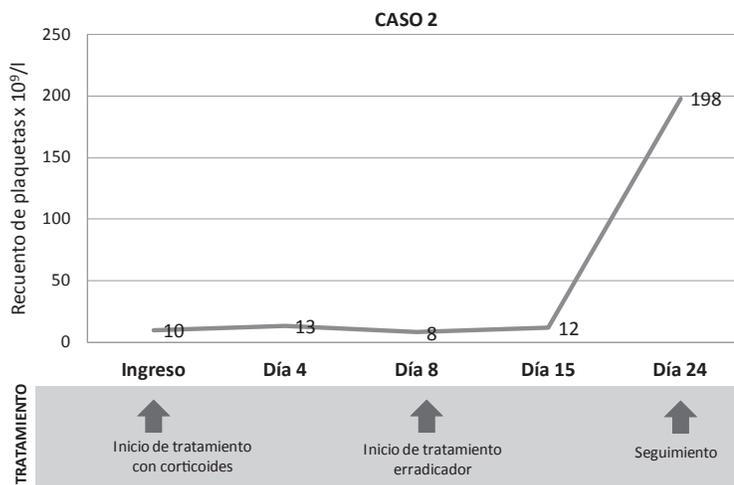
Con los hallazgos clínicos y laboratoriales se consideró el diagnóstico de PTI.

Se inició tratamiento con metilprednisolona a dosis de 1 gr/día por tres días y soporte transfusional. Al cuarto día de tratamiento el recuento plaquetario se encontraba en



**Figura 1** (Caso 1). Evolución del recuento de plaquetas en función al tratamiento inmunosupresor y erradicador en los 4 pacientes con PTI e infección por *H. pylori*

Fuente: Elaboración propia



**Figura 1** (Caso 2).Evolución del recuento de plaquetas en función al tratamiento inmunosupresor y erradicador en los 4 pacientes con PTI e infección por *H. pylori*

Fuente: Elaboración propia

13 x 10<sup>9</sup>/l, se continuó el tratamiento con prednisona a dosis inmunosupresora, un control a los 8 días de la terapia inmunosupresora evidenció un recuento plaquetario de 8 x 10<sup>9</sup>/l y ante persistencia de datos de sangrado recibió soporte transfusional.

Se solicitó serología para *H. pylori* (detección de IgG específica contra el microorganismo por método ELISA) el cual reporto positivo, se inició el tratamiento erradicador con claritromicina, amoxicilina y omeprazol. Al quinto día del tratamiento erradicador el recuento plaquetario se encontraba en 12,0 x 10<sup>9</sup>/l y a la conclusión del tratamiento el recuento plaquetario era de 198 x 10<sup>9</sup>/l.

Al mes de seguimiento el recuento plaquetario se encontraba en rango normal, sin recurrencia de los datos de sangrado.

**Caso 3.**

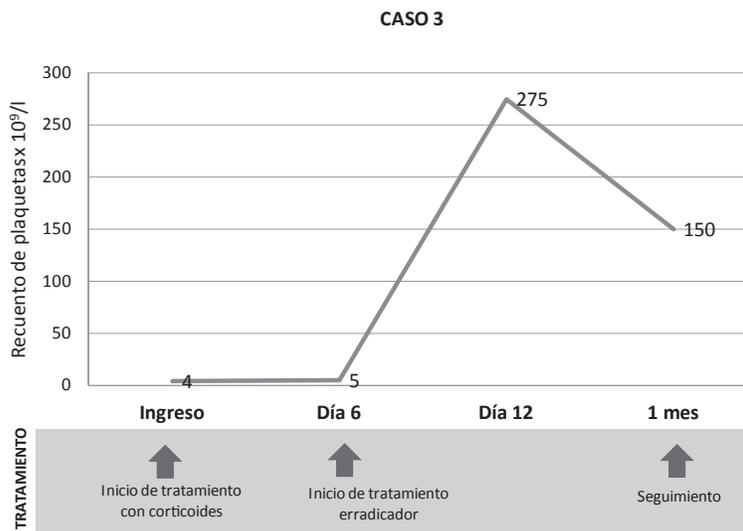
Paciente femenino de 26 años de edad, con cuadro clínico

de 12 días de evolución caracterizado por gingivorragia, epistaxis, lesiones purpúricas en varios segmentos corporales, además de hematuria. La paciente es portadora de enfermedad de Chagas diagnosticada hace cuatro años, sin otros antecedentes patológicos de interés.

En la evaluación inicial los signos vitales se encontraban estables, con una frecuencia cardiaca de 86 lpm, presión arterial de 125/85 mmHg, temperatura 36° C. Al examen se evidenció la presencia lesiones hemorrágicas en cavidad oral, exantema petequeal en extremidades y tronco. No se evidenció presencia de hepatoesplenomegalia ni adenopatías, el resto del examen no apporto mayores hallazgos.

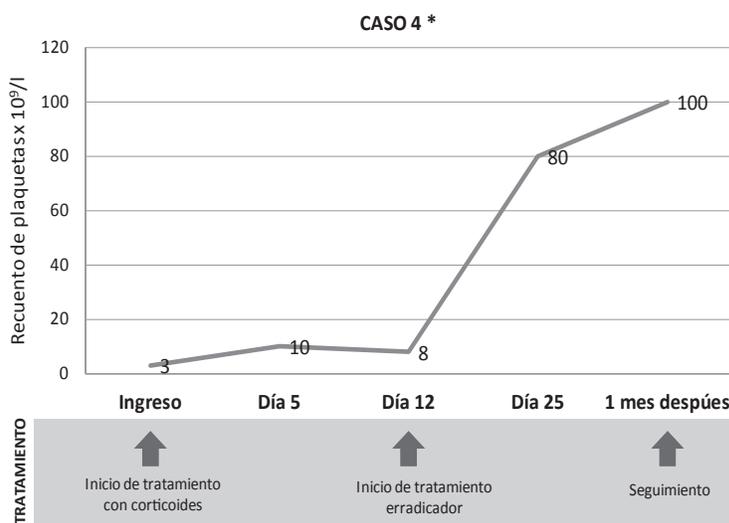
El hemograma reportó un nivel de hemoglobina de, 14,1 g/l, recuento de glóbulos blancos de 9,7 x 10<sup>9</sup>/l, recuento de plaquetas de 4 x 10<sup>9</sup>/l. Las pruebas de función hepática, renal y coagulación no mostraron alteraciones.

Los estudios serológicos para HIV, hepatitis B y C fueron



**Figura 1** (Caso 3).Evolución del recuento de plaquetas en función al tratamiento inmunosupresor y erradicador en los 4 pacientes con PTI e infección por *H. pylori*

Fuente: Elaboración propia



En el caso N° 4, la gráfica expresa la evolución del recuento plaquetario durante la segunda internación.

**Figura 1** (Caso 4).Evolución del recuento de plaquetas en función al tratamiento inmunosupresor y erradicador en los 4 pacientes con PTI e infección por *H. pylori*

Fuente: Elaboración propia

negativos. No se pudo efectuar estudios inmunológicos por factores económicos. La ecografía abdominal evidenció la presencia de hepatomegalia leve, esteatosis hepática grado I y dilatación pielocalicial por reflujo vesical.

Se consideró el diagnóstico de PTI, se inició tratamiento con metilprednisolona a dosis 1 g/día por tres días y posteriormente se continuó el tratamiento con prednisona. Al sexto día de tratamiento inmunosupresor el recuento plaquetario era de 5 x 10<sup>9</sup>/l con persistencia de las manifestaciones hemorrágicas por lo que requirió soporte transfusional.

Se solicitó serología para *H. pylori* (detección de IgG específica contra el microorganismo por método ELISA) la cual se reporta como positivo, se inició tratamiento erradicador con claritromicina, amoxicilina y omeprazol. Al quinto día del tratamiento erradicador el recuento plaquetario era de 275 x 10<sup>9</sup>/l con remisión de datos de sangrado. La paciente fue evaluada dos meses después y el recuento plaquetario se encontraba en rango normal.

**Caso 4.**

Paciente femenina de 48 años de edad, presenta cuadro clínico de una semana de evolución caracterizado por

aparición espontanea de lesiones purpúricas en extremidades, gingivorragia y epistaxis. El cuadro se exacerbó tres días antes de su internación presentando además disnea y compromiso del estado general.

En la evaluación inicial los signos vitales se encontraban estables con una frecuencia cardiaca de 76 lpm, presión arterial de 115/60 mmHg y temperatura de 36,6° C. Al examen se evidenció la presencia de exantema petequeal en extremidades, tórax y abdomen. No se evidenció la presencia de adenopatías ni hepatoesplenomegalia. El resto de examen era normal.

El hemograma reveló un nivel de hemoglobina de 9,4 g/l, recuento de glóbulos blancos de 4,5 x 10<sup>9</sup>/l, volumen corpuscular medio de 89,7 fl y un recuento de plaquetas de 10 x 10<sup>9</sup>/l.

Las pruebas básicas de coagulación no mostraron alteraciones. Las pruebas serológicas para HIV, hepatitis C y B fueron negativas.

Se indicó tratamiento con dexametasona a dosis de 40 mg/día durante cuatro días, a la conclusión del tratamiento el recuento plaquetario se encontraba en 24 x 10<sup>9</sup>/l, 3

**Tabla 1:** ectos generales de los 4 casos de PTI e infección por *H. pylori*

Caso	Edad (años)	Sexo	Comorbilidades	Recuento de plaquetas al diagnóstico (x 10 <sup>9</sup> /L)	Tratamiento Inmunosupresor de primera línea	Tratamiento erradicador para el <i>H. pylori</i>	Tiempo de respuesta en el recuento plaquetario luego del inicio del tratamiento erradicador
1	58	M	Ninguna	4,8	Metilprednisolona	- Claritromicina - Amoxicilina - Omeprazol	5 días
2	46	M	Ninguna	10	Metilprednisolona	- Claritromicina - Amoxicilina - Omeprazol	14 días
3	26	F	Enfermedad de Chagas	4	Metilprednisolona	- Claritromicina - Amoxicilina - Omeprazol	5 días
4	48	F	Ninguna	10	Dexametasona	- Claritromicina - Amoxicilina - Omeprazol	14 días

Fuente: Elaboración propia

días después el recuento plaquetario era de  $61 \times 10^9/l$  con remisión de datos de sangrado. La paciente fue externada con tratamiento en base a prednisona a dosis inmunosupresoras para continuar seguimiento ambulatorio.

Un mes después del evento inicial, la paciente reingresa a emergencias por recurrencia de los datos de sangrado. El recuento plaquetario se encontraba en  $3 \times 10^9/l$ , motivos por los cuales se decide iniciar tratamiento con metilprednisolona, además de soporte transfusional.

Se solicitó serología para *H. pylori* (detección de IgG específica contra el microorganismo por método ELISA) la misma se reportó como positiva, por lo que se asocia tratamiento erradicador. A la conclusión del tratamiento el recuento de plaquetas se encontraba en  $80 \times 10^9/l$ , el control tres semanas después reporto un recuento plaquetario de  $110 \times 10^9/l$ .

## Discusión

Presentamos el primer reporte de casos de PTI secundaria a infección por *H. pylori* en Bolivia, destacando principalmente la detección de la infección y los resultados del tratamiento.

En todos los casos presentados la detección del *H. pylori* se efectuó posterior al inicio del tratamiento inmunosupresor, habitualmente debido a la falta de respuesta en el recuento de plaquetas. A la fecha no hay una recomendación oficial para solicitar de forma rutinaria la detección de *H. pylori* en pacientes con PTI<sup>7</sup>, por este motivo estas pruebas no fueron solicitadas al momento del diagnóstico. Sin embargo algunos estudios sugieren efectuar la detección de la infección en regiones donde la prevalencia de la infección por *H. pylori* es elevada, como sucede en nuestro medio<sup>8</sup>.

Todos los casos presentados iniciaron el tratamiento erradicador luego de confirmarse la presencia de la infección por *H. pylori*. La literatura actual respalda el inicio del tratamiento erradicador en pacientes con PTI e infección por *H. pylori*, debido a que tiene un impacto positivo en los recuentos plaquetarios, tal como se observó en nuestro estudio<sup>8</sup>.

Los cuatro casos reportados presentaron respuestas favorables en los recuentos plaquetarios habitualmente durante o al final del tratamiento. Gasbarrini et al<sup>9</sup>, estudiaron 11 pacientes con PTI e infección por *H. pylori*, evidenciaron

ascensos en el recuentos plaquetario en 8 de estos pacientes luego del tratamiento erradicador. Este hallazgo es concordante con nuestros resultados.

El impacto del tratamiento erradicador en estos pacientes también fue confirmado en otros estudios. Arnold DM, et al,<sup>8</sup> realizaron una revisión sistemática de ensayos clínicos que analizó el impacto del tratamiento erradicador no solo en pacientes con PTI e infección por *H. pylori*, sino también en pacientes con PTI sin la infección asociada. Se evidenció respuestas favorables en el recuento de plaquetas en el 51,2% de pacientes que eran positivos para la infección, en comparación con solo un 8,8% en pacientes sin la infección. Si bien en nuestro estudio todos los pacientes mostraron respuestas favorables al tratamiento erradicador en comparación con los estudios citados, se debe considerar el número reducido de pacientes en nuestro reporte.

Cabe mencionar que en nuestro estudio no se confirmó la erradicación de la infección luego del tratamiento debido a varios factores. Franchini M et al<sup>10</sup>, reportaron que el incremento en el recuento de plaquetas es más frecuente en el grupo de pacientes en los que se erradicó el *H. pylori* en comparación con el grupo en los que fracasó el tratamiento. Considerando estos datos es posible asumir que nuestros pacientes probablemente se logró la erradicación de la infección.

Un aspecto importante a destacar en el presente estudio es la técnica de detección de la infección por *H. pylori*, la cual se efectuó por pruebas serológicas que se basan en la detección de IgG contra el microorganismo. En los últimos años se mejoró estas técnicas llegando a sensibilidades de hasta un 98%, sin embargo pueden producirse un pequeño número de falsos positivos, lo cual debe ser considerado al momento de utilizar estas pruebas<sup>11</sup>.

En conclusión en nuestro reporte de casos el tratamiento erradicador tiene impacto favorable en recuento de plaquetas, debido a estos hallazgos y los datos de la literatura, en todo paciente con PTI de reciente diagnóstico debe considerarse una prueba de detección para *H. pylori*, considerando además la prevalencia elevada de la infección por *H. pylori* en nuestro medio<sup>6</sup>. Por los aspectos comentados, se recomienda además, la realización de estudios prospectivos con un mayor número de pacientes para analizar de forma más amplia el comportamiento de esta asociación.

## Referencias bibliográficas

1. 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;113:2386-93
2. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *Engl J Med*. 2002;346(13):995.
3. Fogarty PF, Segal JB (2007) The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14:515-519
4. Kuwana M. Helicobacter pylori-associated immune thrombocytopenia: Clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(3): 714-723.
5. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 28; 20(36): 12818-12838.
6. Domínguez RR, Huanca PA. Prevalencia de infección por H. Pylori en una población de nivel socioeconómico medio y alto. *Rev. Méd. La Paz*. 2013; 19(1): 35-39.
7. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-207.
8. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, et al. Platelet count response to H. pylori treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without H. pylori infection: a systematic review. *Haematologica*. 2009;94:850-856.
9. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet*. 1998;352:878.
10. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:237-246.
11. Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:280-322.