

Instituto de Hematología e Inmunología

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LAS ENFERMEDADES VIRALES

Dra. Xiomara González¹ y Dra. Miriam Notario²

RESUMEN

Se revisó un grupo de trabajos científicos donde se comunican distintas alteraciones de la hemostasia en las virosis. La trombocitopenia, las trombocitopatías y la presencia de anticoagulante lúpico son las más frecuentes. Se hace referencia también a los estudios realizados en el Instituto de Hematología e Inmunología durante la epidemia de dengue hemorrágico que sufrió Cuba en 1981.

Descriptor DeCS: VIROSIS/sangre; HEMOSTASIS.

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LAS ENFERMEDADES VIRALES

Las manifestaciones hematológicas se han utilizado clásicamente para distinguir las infecciones virales de las bacterianas. Los cambios en el recuento sanguíneo o alteraciones en la hemostasia son datos imprecisos para una orientación clínica adecuada, por lo que se acude a diagnósticos inmunológicos y cultivos, en casos de síndromes virales individuales.

Recientemente se ha observado la asociación de algunas alteraciones

hematológicas específicas con infecciones virales particulares y los datos de laboratorio ilustran con más detalles la interacción tanto al nivel celular como molecular de los virus y las células del sistema hematopoyético.¹

La trombocitopenia, al igual que la leucopenia, ocurre comúnmente durante las infecciones virales. Las más frecuentes que se asocian con trombocitopenia son: sarampión, dengue, varicela, virus de Epstein Barr, parotiditis y rubéola. Son poco frecuentes las causadas por herpes simple, hepatitis B y HTLVIII.²

Del 1 al 3,5 % de los pacientes pueden presentar una trombopenia de ligera a moderada que ocurre dentro de

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, Ciudad de La Habana.

² Hospital Pediátrico «Angel A. Aballí», Ciudad de La Habana.

las 2 primeras semanas siguientes al acmé de los síntomas clínicos. La normalización de los recuentos plaquetarios puede tomar alrededor de 2 meses.³⁻⁵

La púrpura que se observa frecuentemente en los síndromes virales pudiera reflejar los cambios locales en la integridad vascular o una función anormal, más bien que reducciones cuantitativas en el número de plaquetas.

Los exámenes de aspirado de médula ósea (MO) muestran un sistema megacariopoyético íntegro o hiperplástico compatible con destrucción plaquetaria periférica, y al igual que en la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), se plantea que los anticuerpos antiplaquetarios, así como el secuestro y destrucción de las plaquetas en el bazo son los responsables de la trombopenia,⁶ ya que en pacientes afectados con rubéola, influenza y vaccinia se reporta la unión de los virus a las plaquetas de sangre periférica (SP).^{7,8}

Existe una base experimental para otros mecanismos de trombocitopenia en infecciones virales. Ésta se asocia con una disminución de los megacariocitos. En los exámenes de MO de pacientes con dengue^{9,10} y vacunados contra el sarampión,⁹ se reporta una depresión del sistema megacariopoyético, con trombopenia. Se ha demostrado que la infección viral puede provocar alteraciones en la morfología de los megacariocitos, ya que se observan inclusiones nucleares en estudios de MO de pacientes diagnosticados como rubéola,^{11,12} varicela¹³ y citomegalovirus.¹⁴

El virus fue observado por microscopía electrónica (ME) en un caso de varicela con síndrome purpúrico, que tuvo una evolución tórpida hasta la muerte del paciente.¹³

La infección directa *in vitro* de los megacariocitos de curiel por el virus de New

Castle, lleva a cambios citomorfológicos de estas células, así como a la aparición de antígenos virales y la disminución de la producción de plaquetas en cultivos de MO.¹⁵

Las plaquetas tanto autólogas como transfundidas pueden tener un acortamiento de su supervivencia en pacientes con infecciones virales y trombopenia.^{16,17}

Se presume que la respuesta humoral del huésped desempeña un papel importante en la trombocitopenia inducida por virus, primero por la aparición de trombopenia tardía en el curso de la enfermedad, después de la viremia y cuando están altos los títulos de anticuerpos, y segundo, por la historia frecuente de síndrome viral varias semanas antes del *debut* de una púrpura trombocitopénica típica de la infancia.

Al menos 2 tipos de interacción inmune tienen base experimental:

1. Producción de anticuerpos dirigidos a los antígenos plaquetarios como parte de una respuesta inmunológica a gran escala contra los virus¹⁸ (Epstein Barr).
2. Daño plaquetario al unirse el antígeno viral o aparición de complejos antígeno/anticuerpo^{19,20} (sarampión).

La trombocitopenia también puede ser evidencia de un trastorno de la coagulación más generalizado: la coagulación intravascular diseminada (CID). Ésta se presenta especialmente durante el curso de rubéola, varicela y vaccinia, y es con frecuencia una complicación inesperada que acompaña a las infecciones virales comunes de la infancia, pero raramente es fatal.⁵

Las manifestaciones hemorrágicas pueden ser alarmantes también en pacientes infestados con arbovirus, arenovirus y enterovirus. En estos casos, han ocurrido reacciones fatales y son atribuidas a mecanismos similares o que remedan la CID.²¹

En casos infestados por parvovirus B-19, se describe un síndrome de *púrpura fulminans* que sigue a infecciones virales diversas y se manifiesta como un cuadro petequial o un cuadro de *rash* purpúrico influente que se asienta en tórax, axilas y glúteos.²²

Los virus también tienen efecto sobre la función plaquetaria y causan trombocitopatías. El enfrentamiento del virus de la vaccinia con plaquetas circulantes de SP hace que éstas sean refractarias a los agentes agregantes,²³ mientras que el virus de la enfermedad de New Castle causa agregación espontánea y pérdida de los gránulos intraplaquetarios.²⁴

Se describen pacientes con antecedentes de infecciones virales agudas y recientes en los que se demuestra la presencia del anticoagulante lúpico, en los que no puede establecerse el diagnóstico de lupus eritematoso disseminado (LED) ni otras causas de este trastorno.²⁵

En estudios realizados por el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) durante la epidemia de dengue hemorrágico que azotó a nuestro país en 1981, se detectó que el 76,6 % de los casos moderados y graves tenían alteraciones de la hemostasia, entre las más frecuentes la trombocitopenia con hiperplasia megacariopoyética en MO y la hiperfibrinogenemia presentes en el 80 % de los casos estudiados.

En los pacientes catalogados de moderados (40 %) la trombopenia se asocia

con niveles bajos de Factor IX y en menor cuantía a déficit de Factor VIII.

En el 20 % del total de pacientes se pusieron en evidencia elementos compatibles con CID, tales como trombopenia severa, hipofibrinogenemia, tiempo de trombina prolongado, disminución del plasminógeno y aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF).

En el coagulograma de los enfermos con *shock* se encontró trombocitopenia en el 75 % de los individuos estudiados, en todos modificación del fibrinógeno y 75 % con hipofibrinogenemia.

En estos pacientes las plaquetas no agregaban con los agonistas empleados (ADP, epinefrina y colágeno) y se hizo manifiesto un trastorno de la liberación del F3P.

No se pudo demostrar la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en los casos estudiados que presentaban trombopenia, y en el estudio cinético de las plaquetas se registró una disminución de éstas al tercer día de la enfermedad, con cifras mínimas al cuarto día, con aumento paulatino a partir del quinto y alcanzado cifras normales al noveno.

La evaluación del comportamiento de la trombopoyetina puso en evidencia un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de la actividad trombopática (136 % del control) y un recuento mayor de plaquetas en los días 9 al 11 de la enfermedad, en comparación con los días 3 al 8.²⁶

SUMMARY

A review of a group of scientific papers where different alterations of hemostasis in virus diseases are reported is made. Thrombocytopenia, thrombocytopathies and the presence of lupus anticoagulants are the most frequent. Reference is made to the studies conducted at the Institute of Hematology and Immunology during the epidemic of dengue the occurred in Cuba in 1981.

Subject headings: VIRUS DISEASES/blood; HEMOSTASIS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baroski B, Young N. Hematologic consequences of viral infestations. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:167-83.
2. Wilson JJ, Neame PB, Kelton JG. Infection induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 1982;8:217-9.
3. Richardson SG, Matheus KB, Cruikssl JK. Coagulation activation and hyperviscosity infection. *Br J Haematol* 1979;42:569-72.
4. Radel EG, Schorr JB. *Thrombocytopenic purpura with infectious mononucleosis*. Boston: Hall Medical Publishers, 1989:871.
5. Baker WF. Clinical aspects of disseminated intravascular coagulation: a clinicians' point of view. *Semin Thromb Hemost* 1989;15:1-4.
6. Wilson ER, Malluh A, Stagno S. Fatal Epstein Barr-virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 1982;98:260-3.
7. Myllyla G, Vaheri A, Visikari T. Interaction between human blood platelets viruses and antibodies. *Clin Exp Immunol* 1969;4:323-5.
8. Terrada H, Baldini M, Ebbis S. Interaction of influenza virus with blood platelets. *Blood* 1966;28:213-5.
9. Holstead SB. Dengue: hematologic aspects. *Semin Hematol* 1982;19:116-20.
10. Nelson ER, Bierman KR. Dengue fever: a thrombocytopenic disease? *JAMA* 1964;190:99-105.
11. Oski FA, Noimon JL. Effects of live measles vaccine on the platelet count. *N Engl J Med* 1966;275:352-5.
12. Boyer WL, Sherman FE, Muchails RH. Purpura congenital and acquired rubella. *N Engl J Med* 1965;273:1362-4.
13. Espinoza C, Kuhn C. Viral infection of megakariocytes in varicella with purpura. *Am Clin Pathol* 1974;61:203-5.
14. Chesney PJ, Taher A, Gilbert EM. Intranuclear inclusions in megakariocytes in congenital cytomegalovirus infection. *Am J Dis Child* 1951;82:310-2.
15. Jerushalmy Z, Kaminski E, Kohn A. Interaction of New Castle disease virus with megakariocytes in cell cultures of guinea pig bone marrow. *Prog Soc Exp Biol Med* 1963;114:687-9.
16. Casey TP, Matthews JRD. Thrombocytopenic purpura in infectious mononucleosis. *N Z Med J* 1973;77:18-20.
17. Hudson JB, Weinstein L, Chang TW. Thrombocytopenic purpura in measles. *J Pediatr* 1956;48:48-50.
18. Eelman L, Carvalito A, Jacoksen B. Platelet auto-antibody in a case of infectious mononucleosis, presenting as thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1973;55:723-6.
19. Graham DY, Brown CH, Benrey J. Thrombocytopenia: a complication of mumps. *JAMA* 1974;227:1162-4.
20. Henle W, Enders JF, Horsfall JF. *Viral and rickettsial infections on man*. Philadelphia: Lippincott, 1975; t1:755-75.
21. Halfon N, Spector SA. Fatal echovirus type II infection. *Am J Dis Child* 1981;135:1017-20.
22. Shiraiiki H, Umetsu K, Yamamoto H. Human parvovirus (HPV/8-19) infection with purpura. *Microbiol Immunol* 1989;33:369-71.
23. Bik T, Levine A. Interaction between vaccinia virus and human blood platelets. *Blood* 1982;59:482-4.
24. Scott S, Reimers HJ, Chernisky MA. Effects of virus on plateleta survival in rabbits. *Blood* 1978;52:47-50.
25. Hoffman R. *Hematology: basic principles and practice*. 2 ed. Churchill Livingstone, 1995:2150-1.
26. Ballester JM, Hernández P, Almagro D, Svarch E, Vega G, Basanta P, et al. Fiebre hemorrágica por dengue. Aspectos hematológicos e inmunológicos. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas, 1985:29-36.

Recibido: 22 de octubre de 1998. Aprobado: 11 de noviembre de 1998.

Dra. *Xiomara González*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba.

Teléf. (537)578268. Fax(537)338979.e-mail:ihidir@hemato.sld.cu