

TROMBOCITOPÉNIA IMUNE APÓS INFEÇÃO A VÍRUS DENGUE. UMA ENTIDADE CLÍNICA DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO

IMMUNE THROMBOCYTOPAENIA AFTER DENGUE INFECTION: A DIFFICULT CLINICAL ENTITY TO DIAGNOSE

Joana Oliveira, Filipa Marçal, Francisco Silva, Rute Gonçalves, Paula Ornelas
Serviço de Pediatria, Hospital Dr. Nélío Mendonça

Acta Paediatr Port 2015;46:46-49

ABSTRACT

Dengue infection is transmitted through the bite of the *Aedes aegypti* mosquito. Thrombocytopaenia is a common feature in the natural course of the disease. Immune thrombocytopaenia is an immune-mediated disease and may occur in isolation (primary) or in association with other disorders such as autoimmune diseases, certain drugs or viral infections like dengue.

An eight-year-old boy presented with severe thrombocytopaenia (4000 platelets/ μ l) in the context of dengue virus infection in November 2012, followed by full recovery of platelet count. Two months later, he developed persistent immune thrombocytopaenia.

Immune thrombocytopaenia after dengue infection is difficult to diagnose, since thrombocytopaenia is a common feature of dengue virus infection.

A high index of suspicion is important in cases of severe thrombocytopaenia with unusually slow recovery of platelet count after dengue virus infection.

Keywords: Immune thrombocytopaenia; Dengue.

RESUMO

A infeção por vírus dengue transmite-se através da picada do mosquito *Aedes aegypti*. A trombocitopénia é uma manifestação frequente na evolução natural da doença. A trombocitopénia imune é uma doença imuno-mediada, que pode ser primária ou secundária a doenças autoimunes, fármacos ou infeções virais. Os autores descrevem o caso clínico de uma criança do sexo masculino, de oito anos de idade, na qual se verificou trombocitopénia grave (4000 plaquetas/ μ L) em contexto de infeção por vírus dengue, com recuperação completa da contagem plaquetar. Dois meses após este episódio, desenvolveu um quadro de trombocitopénia imune persistente. O diagnóstico de trombocitopénia imune após infeção por vírus dengue é difícil, uma vez que a trombocitopénia é frequente na dengue. Salienta-se a importância de um elevado índice de suspeita na ocorrência de trombocitopénia grave, com recuperação lenta das plaquetas, após uma infeção por vírus dengue.

Palavras-chave: Trombocitopénia imune; Dengue.

INTRODUÇÃO

A infeção por vírus dengue transmite-se através da picada do mosquito do género *Aedes*, predominantemente a espécie *Aedes aegypti*. O vírus dengue é um vírus de RNA com quatro serotipos distintos (DEN 1 – 4),

pertencente à família *Flaviviridae*. A infeção primária induz imunidade duradoura contra o serotipo implicado, mas não confere imunidade cruzada contra os outros serotipos do vírus. A infeção secundária (infeção no mesmo indivíduo por outro serotipo) é um fator de risco para formas mais graves de doença.

Estima-se que cerca de 50 a 100 milhões de infeções por vírus dengue ocorram anualmente em cerca de 100 países endémicos¹.

Na Região Autónoma da Madeira (RAM), o vetor *Aedes aegypti* foi detetado pela primeira vez em 2004, tendo ocorrido um surto de dengue entre outubro de 2012 e março de 2013². As pesquisas efetuadas durante este surto pelo laboratório de referência (Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge – INSA), resultaram na identificação de apenas um serotipo do vírus (DEN-1)³.

O espetro de apresentação clínica desta doença é muito variável; no entanto, a maioria dos casos é assintomática ou minimamente sintomática¹. A apresentação típica consiste em febre elevada de início abrupto, associada a cefaleias, adinamia, mialgias, artralguas e dor retro-orbitária. O exantema clássico, presente em 50% dos casos, é predominantemente do tipo maculopapular, atingindo a face, tronco e membros, não poupando as palmas das mãos e plantas dos pés, podendo apresentar-se com ou sem prurido. A prova do torniquete é um dado útil para o diagnóstico e consiste em insuflar o manguito de pressão arterial até ao valor médio desta durante cinco minutos. Considera-se positiva, uma contagem de petéquias superior a dez, numa superfície cutânea de

2,5 x 2,5 cm. Entre o terceiro e o sétimo dia de doença, após o estadio febril, esta poderá evoluir para o estadio crítico, caracterizado pela defervescência e sinais de aumento da permeabilidade capilar, de grau variável. Laboratorialmente, associa-se a leucopénia progressiva, seguida de trombocitopénia e aumento do hematócrito. A trombocitopénia imune (TPI) é definida por uma contagem de plaquetas inferior a 100000/ μL , na ausência de outras causas ou distúrbios associados a trombocitopénia. É caracterizada pela destruição prematura das plaquetas a nível do sistema reticuloendotelial, devida à presença de auto-anticorpos. Pode ser primária (em resposta a um estímulo desconhecido e que é a forma mais frequente nas crianças) ou secundária a doenças autoimunes, fármacos ou infeções virais. Classifica-se em TPI inaugural, persistente e crónica, de acordo com a sua evolução (duração inferior a 3 meses, entre 3 a 12 meses ou superior a 12 meses, respetivamente)⁴.

CASO CLÍNICO

Criança do sexo masculino, de 8 anos de idade, com antecedentes pessoais de obesidade. Os antecedentes familiares eram irrelevantes e não tinha história de viagens recentes. Recorreu ao Serviço de Urgência Pediátrica em novembro de 2012 por vómitos, cefaleia intensa e erupção cutânea. Era referida febre nos cinco dias prévios. No exame físico apresentava-se apirético, com parâmetros cardiorrespiratórios estáveis, destacando-se a presença de exantema purpúrico exuberante de distribuição pelo abdómen e membros inferiores (Figura 1). De acordo com o quadro clínico e com o contexto epidemiológico de dengue, foi considerada esta hipótese diagnóstica, tendo sido realizada a prova do torniquete, que foi positiva. A avaliação analítica revelou trombocitopénia grave (4000 plaquetas/ μL), aumento do hematócrito (37,8%) e 5300 leucócitos/ μL . Considerando a hipótese diagnóstica de infeção por vírus dengue com sinais de gravidade, a criança foi internada e foi instituída terapêutica de suporte (hidratação endovenosa, antipirexia e repouso). Durante o internamento, a criança manteve-se hemodinamicamente estável e apirética. No segundo dia de internamento, obteve-se serologia positiva para o vírus dengue (IgM), confirmando a hipótese diagnóstica inicialmente colocada. Assistiu-se a melhoria clínica, e a criança teve alta ao décimo dia de internamento, com 157000 plaquetas/ μL .

Manteve-se assintomático até dois meses após o episódio descrito, altura em que se verificou o aparecimento de equimoses nos membros inferiores, associado a novo declínio na contagem de plaquetas (9000/ μL), sem outras

citopénias associadas. Neste intervalo de tempo não havia história de intercorrência infecciosa. A criança foi novamente admitida para investigação, que incluiu morfologia do sangue periférico (sem alterações), serologia para o vírus Epstein Barr, citomegalovírus e parvovírus B19 (IgM e IgG negativas), pesquisa de anticorpos antiplaquetares (IgM duvidosa, IgG negativa), anticorpos antinucleares e Coombs direto (negativos). Realizou ecografia abdominal que não revelou alterações, exceto a presença de esplenomegalia. Considerando a hipótese de trombocitopénia imune, foi administrada gamaglobulina endovenosa (IgIV) na dose de 0,8 g/kg, com resposta favorável. Ao terceiro dia de internamento tinha 115000 plaquetas/ μL . Por trombocitopénia recorrente, repetiu IgIV às cinco e, novamente, às sete semanas após o primeiro ciclo, com resposta parcial. O mielograma revelou a presença de série megacariocítica em número aumentado, com predomínio de elementos celulares jovens, sem alterações nas restantes séries celulares, aspetos morfológicos compatíveis com o diagnóstico de TPI.



Figura 1. Exantema purpúrico dos membros inferiores.

Por manter várias recidivas da trombocitopénia com contagens de plaquetas inferiores a 10000/ μL e ocorrer reaparecimento de equimoses nos membros inferiores, realizou dois ciclos de prednisolona (1,5 mg/kg/dia, durante quatro dias) com um intervalo de quatro meses. Em agosto de 2013, por nova recidiva, foi decidido efetuar um ciclo prolongado de prednisolona (1,5 mg/kg/dia, durante três semanas), seguido de desmame gradual durante seis semanas, após o qual suspendeu a terapêutica, atingindo assim uma contagem plaquetar estável (aproximadamente 100000 plaquetas/ μL), que se manteve posteriormente. Como efeito adverso da corticoterapia, no decurso do último ciclo de prednisolona houve um ganho ponderal de 13 kg e hábito cushingoide (fácies lunar, estrias violáceas do tronco e abdómen e “buffalo neck”) (Figura 2), que involuíram parcialmente após a sua suspensão.



Figura 2. Hábito cushingoide (“buffalo neck”).

DISCUSSÃO

O vírus dengue pode causar trombocitopénia de forma direta, por redução da produção plaquetária e/ou diminuição da sua semivida, ou através da formação de anticorpos antiplaquetares por reação cruzada entre antígenos virais e plaquetares⁵. Geralmente, a contagem plaquetar atinge valores mínimos entre o terceiro e o sexto dia de doença, com normalização, em média, até ao nono dia de doença¹. Uma contagem de plaquetas igual ou inferior a 50000/ μL constitui um sinal de alerta para formas mais graves de dengue⁶.

Vários vírus foram já descritos na literatura como possíveis intervenientes na etiopatogenia da TPI. A TPI secundária a infeção por vírus dengue é uma entidade rara, com apenas alguns casos descritos em idade pediátrica, todos originários de países com dengue endémica^{5,7,8}.

No caso apresentado, tendo em conta a recorrência de trombocitopénia após infeção por vírus dengue, os achados no mielograma sugestivos de destruição periférica e a resposta transitória à terapêutica imunossupressora, numa criança sem história prévia de diátese hemorrágica e na qual se excluíram outras causas de trombocitopénia, considerou-se que se tratava de um caso de TPI persistente, secundária a infeção por vírus dengue. A relação temporal com o surto de dengue, na ausência de outra intercorrência infecciosa sugere este agente como causa da TPI.

Alguns autores referem como recomendação para início de terapêutica na TPI um número de plaquetas inferior a 10000/ μL , sendo no entanto a evidência de diátese hemorrágica, o critério mais preponderante nesta decisão⁹. Quando necessário, o tratamento recomendado é a IgIV na dose de 0,8 – 1 g/kg ou o uso de corticosteroides de curta duração¹⁰. Foi descrito o caso de uma

criança de 7 anos de idade, que desenvolveu trombocitopénia no contexto de infeção por vírus dengue, com valor mínimo de plaquetas de 11000/ μL , e posterior recorrência de trombocitopénia ao 19.º dia de doença (19000 plaquetas/ μL), determinando o tratamento com IgIV em dose única, com boa evolução clínica⁷. Está descrito também o caso de um adolescente de 15 anos de idade com persistência de trombocitopénia até 30 dias após a dengue (mínimo 6000 plaquetas/ μL), tendo-se verificado normalização da contagem de plaquetas após tratamento com prednisolona (60 mg/dia) durante três dias, com desmame subsequente durante três meses⁸. No caso descrito, apesar da ausência de sinais de hemorragia grave, decidiu-se iniciar terapêutica, tendo em conta a trombocitopénia grave. Mesmo assim, assistiu-se ao desenvolvimento de TPI persistente, com necessidade de vários ciclos de corticosteroide para manter contagens plaquetárias superiores a 10000/ μL , à semelhança de outros casos descritos de TPI após infeção por vírus dengue em adultos^{5,11}.

De acordo com o *Madeira Dengue Surveillance System*, no surto de dengue na RAM em 2012 registaram-se mais de 2000 casos, 278 dos quais em idade pediátrica². Durante este surto, o caso descrito foi considerado o de maior gravidade neste grupo etário pela trombocitopénia grave verificada.

A TPI após infeção por vírus dengue é uma entidade clínica pouco descrita na literatura e o seu diagnóstico é difícil, uma vez que a trombocitopénia integra também o quadro clínico da infeção por vírus dengue. Este caso ilustra essa dificuldade, sendo importante manter um nível de suspeição elevado para a possibilidade de evolução posterior para TPI quando se assiste a trombocitopénia grave após uma infeção viral como a dengue e sobretudo se houver recorrência da trombocitopénia após o episódio inaugural.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CORRESPONDÊNCIA

Joana Oliveira
oli.joana@gmail.com

Recebido: 26/06/2014

Aceite: 14/10/2014

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Dengue: Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. WHO/HTM/NTD/DEN/2009.1. <http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf?ua=1>.
2. Almeida APG, Gonçalves YM, Novo MT, Sousa CA, Melim M, Gracio AJ. Vector monitoring of *Aedes aegypti* in the Autonomous Region of Madeira, Portugal. *Euro Surveill* 2007;12:pii=3311. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3311>.
3. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge Febre de dengue na Madeira, diagnóstico laboratorial. <http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/ComInf/Noticias/Paginas/DengueMadeiraDiagLab.aspx>. Consultado em outubro de 2012.
4. Bussel JB. Immune thrombocytopenia (ITP) in children: Initial management. www.uptodate.com. Consultado em 2013.
5. Ron-Guerrero CS, Barrera-Chairez E, Ron-Magaña AL, Razón-Gutierrez JE. Trombocitopenia persistente parecida a purpura trombocitopenica imune asociada al dengue hemorrágico: informe de tres casos. *Rev Hematol Mex* 2013;14:86-90.
6. Direção-Geral da Saúde. Abordagem de casos de dengue. Orientação 014/2012. <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i017887.pdf>.
7. Rojas Hernandez JP. Dengue y purpura trombocitopenica autoinmune aguda en paciente pediátrico. Reporte de caso. Acessível em: <http://ebookbrowse.net/dengue-pta-articulo-final-pdf-d337408751>
8. Leong KW, Srinivas P. Corticosteroid-responsive prolonged thrombocytopenia following dengue hemorrhagic fever. *Med J Malaysia* 1993;48:369-372.
9. Vieira H, Morais A. Trombocitopenia imune. In: Correia M, Levy A, editores. *Protocolos de Urgências em Pediatria*. 3ª ed. Lisboa: ACSM Editora; 2011:162-163.
10. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr R, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-4207.
11. De Souza L, Neto C, Bastos D, Siqueira E, Nogueira R, Carneiro R, *et al.* Dengue and immune thrombocytopenic purpura. *Dengue Bull* 2005;29:136-141.