

POLIMORFISMOS GENÉTICOS IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNE

Genetic polymorphisms involved in the development of Immune Thrombocytopenic Purpura

Valeria Vásquez Estrada^a, Laura Duque Echeverri^b y Lina María Martínez Sánchez^c

Recibido: 4 de enero, 2022 • Aprobado: 5 de junio, 2022

Cómo citar: Vásquez Estrada V, Duque Echeverri L, Martínez Sánchez LM. Polimorfismos genéticos implicados en el desarrollo de la púrpura trombocitopénica inmune. *cysa* [Internet]. 9 de marzo de 2023 [citado 9 de marzo de 2023];7(1):65-74. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2774>

Resumen

Introducción: los cambios en el ácido desoxirribonucleico se conocen como mutaciones, estas dan lugar a los polimorfismos, los cuales generan variación alélica entre individuos y diversidad de la misma especie. Se ha sugerido que los polimorfismos genéticos en los mediadores inmunitarios desempeñan un papel fundamental en la patogénesis de muchos trastornos autoinmunes, como en la púrpura trombocitopénica inmune, siendo esta el tipo más común de púrpura trombocitopénica y, a menudo, se diagnostica como un tipo de trastorno autoinmune, debido a la destrucción de las plaquetas mediadas por el sistema inmunitario.

Objetivo: realizar una revisión bibliográfica sobre el papel de los polimorfismos genéticos y su influencia en el desarrollo de la púrpura trombocitopénica inmune.

Métodos: se realizó revisión literaria en inglés y español en PubMed y Elsevier, desde marzo hasta mayo del 2021, con el uso de combinación de palabras clave y términos MeSH, como púrpura trombocitopénica y polimorfismos genéticos. Se realizó análisis y resumen de la literatura encontrada.

Abstract

Introduction: Changes in deoxyribonucleic acid are known as mutations, these give place to polymorphisms, which generate allelic variation between individuals and provide diversity among same species. Genetic polymorphisms in immune mediators have been suggested to play a key role in the pathogenesis of many autoimmune disorders, such as immune thrombocytopenic purpura, this being the most common type of thrombocytopenic purpura and is often diagnosed as a type of autoimmune disorder, due to the destruction of platelets mediated by the immune system.

Objective: To execute a bibliographic review on the role of genetic polymorphisms and their influence on the development of immune thrombocytopenic purpura.

Methods: A literary review in English and Spanish was performed in PubMed and Elsevier from March to May 2021, with the use of a combination of keywords and MeSH terms such as Thrombocytopenic Purpura and genetic polymorphisms. Analysis and summary of the literature found was executed.

^a Universidad Pontificia Bolivariana. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, sede Robledo; Medellín, Colombia.

ORCID: 0000-0001-9462-2545. Correo-e: valeria.vasqueze@upb.edu.co

^b Universidad Pontificia Bolivariana. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, sede Robledo; Medellín, Colombia.

ORCID: 0000-0002-9707-676X correo: laura.duquee@upb.edu.co

^c Bacterióloga especialista en hematología, magíster en Educación, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, sede Robledo; Medellín, Colombia.

ORCID: 0000-0002-9555-0843, Correo-e: linam.martinez@upb.edu.co,



Conclusión: la púrpura trombocitopénica inmune es considerada como una patología multifactorial, causada por factores ambientales y genéticos, dentro de los cuales se encuentran los polimorfismos para los mediadores inmunitarios que pueden llevar a una exacerbación de la enfermedad o no intervenir en la misma.

Palabras clave: púrpura; púrpura trombocitopénica; polimorfismo genético; enfermedades hematológicas; plaquetas.

Introducción

Los cambios en el ácido desoxirribonucleico (ADN) se conocen como mutaciones, las cuales pueden originarse por errores en la replicación y reparación del ADN, así como por factores ambientales; estas mutaciones dan lugar a los polimorfismos, que generan variación alélica entre individuos.¹ Para considerar una mutación como polimorfismo, la frecuencia de uno de sus alelos en la población debe ser mayor a 1 %¹. Se han descrito varios polimorfismos genéticos de los genes del sistema inmunológico en la púrpura trombocitopénica inmune (PTI), como las interleucinas (IL), los factores de necrosis tumoral alfa (FNTa) y beta (FNTb), y el interferón-gamma (IFN-g)².

Por otro lado, la PTI comúnmente se diagnostica como un tipo de trastorno autoinmune, debido a la destrucción de las plaquetas mediadas por el sistema inmunitario, siendo considerada un tipo de enfermedad hemorrágica, reflejada en un recuento bajo de plaquetas en sangre periférica³.

Esta patología se expresa a menudo como una hemorragia extensa en piel, membranas mucosas y órganos internos, recuento plaquetario bajo persistente, tiempo de supervivencia plaquetario corto y presencia de autoanticuerpos antiplaquetarios³. Por otro lado, es importante resaltar que puede tener diferentes presentaciones según la duración, entre las cuales encontramos: PTI recién diagnosticada (menor a 3 meses), PTI persistente (entre 3 y 12 meses desde el diagnóstico), PTI crónica (más de 1 año), PTI refractaria (paciente en riesgo de

Conclusion: Immune thrombocytopenic purpura is considered a multifactorial pathology, caused by environmental and genetic factors, among which are polymorphisms for immune mediators that can lead to an exacerbation of the disease or not intervene in the same.

Keywords: Purpura; purpura thrombocytopenic; genetic polymorphisms; hematologic disease; platelets.

hemorragia o presenta hemorragia a pesar de la esplenectomía) y la PTI severa (presencia de sangrado que requiere tratamiento o intensificación del tratamiento)⁴.

El objetivo del artículo fue realizar una revisión bibliográfica sobre el papel de los polimorfismos genéticos y su influencia en el desarrollo de la púrpura trombocitopénica inmune.

Metodología

Se realizó una revisión literaria en inglés y español en bases de datos como PubMed y Elsevier, desde marzo hasta diciembre de 2021, con el uso de combinación de palabras clave y términos DeCS, como púrpura trombocitopénica y polimorfismos genéticos. Se seleccionaron 41 artículos, la mayoría con tiempo de publicación no mayor a cinco años, de donde se extrajo la información para crear este artículo. Las publicaciones seleccionadas debían estar vinculadas con púrpura trombocitopénica y polimorfismos genéticos relacionados; no se tuvieron en cuenta otros criterios de inclusión o exclusión de artículos. Se realizó análisis y resumen de la literatura encontrada.

Epidemiología y factores de riesgo

Actualmente, la incidencia global de la PTI en adultos es de aproximadamente 4,4 casos femeninos por 100.000 habitantes por año y 3,4 casos masculinos por 100.000 habitantes por año en el Reino Unido, con diferencias especialmente destacadas por sexo en personas menores de 65 años, según lo mencionan

Xu et al.³; mientras que en otros estudios, en diferentes partes del mundo, Frederiksen y Schmidt estimaron una incidencia de 2,7 por 100.000 habitantes al año en Dinamarca y realizaron una estimación reciente de la prevalencia de la PTI crónica en los Estados Unidos, utilizando una gran base de datos de reclamaciones de EE. UU., donde arrojó 20,3 por 100.000 habitantes⁵.

Por otro lado, es importante resaltar que la PTI es considerada una enfermedad multifactorial, causada por interacciones entre factores genéticos y no genéticos. En varios estudios, se ha identificado una amplia gama de factores de riesgo ambientales para la PTI, que incluyen infecciones virales, bacterianas, enfermedades autoinmunes (en particular, los síndromes antifosfolípidos) e inducción de fármacos [el polimorfismo FCGR4-V/V está sobrerrepresentado en las respuestas a Rituximab (RTX), mientras que FCGR2B-I/I se asocia con una mejor respuesta a la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) durante la PTI pediátrica, especialmente]. Además de los factores de riesgo ambientales, también se ha revelado que los factores genéticos desempeñan un papel fundamental en la susceptibilidad a la PTI, por numerosos genes que podrían estar asociados con el desarrollo y la progresión de esta patología, dentro de estos factores es importante destacar el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), receptores Fcγ (FcγR), citoquinas proinflamatorias o antiinflamatorias y sus receptores, los cuales muestran frecuentemente polimorfismos; por lo tanto, Audia et al. mencionan que la mayoría de estos datos se obtuvieron de pequeñas cohortes o de pacientes de orígenes étnicos específicos y, por lo tanto, debe interpretarse con cuidado; debido a esto se están realizando análisis de la secuenciación del exoma para identificar nuevos genes que podrían estar implicados en el desarrollo de la PTI^{3,4}.

Fisiopatología de la enfermedad

La PTI se considera una enfermedad multifactorial, la cual se puede dividir según el origen de sus causas como secundaria, cuando es provocada por otras enfer-

medades, y primaria, cuando ocurre en ausencia de otra patología primaria. Según su evolución, en aguda, cuando lleva menos de 6 meses, o crónica, cuando lleva más de 6 meses⁶.

La PTI secundaria es desencadenada por enfermedades heredadas o factores ambientales que causan la destrucción plaquetaria y, en consecuencia, la trombocitopenia. Entre estas causas se encuentran las infecciones como el VIH y SIDA, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, citomegalovirus, virus del Ebstein Varr y *Helicobacter pylori*. Las enfermedades autoinmunes también juegan un papel importante, como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide o el síndrome antifosfolípido^{7,8}. Algunos medicamentos como las quininas, acetaminofén, abciximab, carbamazepina, rifampicina y vancomicina se han visto asociados al desarrollo de la depleción de plaquetas⁹.

Por otro lado, la PTI primaria es un desorden inmune adquirido. Se ha asociado con polimorfismos en mediadores inmunitarios, tales como IL-2, IFN-γ, la IL-10 y 6 y FNTa y FNTb y CD, que inciden en la formación de autoanticuerpos antiplaquetarios de tipo IgG, estos atacan los antígenos de superficie plaquetarios, como las glicoproteínas (GP) GPIIb/IIIa y la GPIb-IX-V, para luego ser reconocidos por fagocitos que expresan FcγR y, por ende, generar la destrucción plaquetaria. Posteriormente, los macrófagos liberan citoquinas que inducen la función alterada de las células T, dando lugar a una aceleración y exacerbación de la respuesta inmune y, por consiguiente, la disminución en la producción y función de las plaquetas^{2,8,10,11}.

Los polimorfismos en las citoquinas liberadas por los linfocitos Th1; IFN-γ, IL-2 y FNT-a y FNTb y Th2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 producen un desbalance entre los mecanismos regulatorios de la inflamación, lo que conduce a un aumento en la respuesta inmune. Entre los más comunes se encuentra la IL-18, estudiada por Aref et al. en población egipcia, donde demuestran que el polimorfismo de nucleótido simple en esta interleucina, ubicada en el cromosoma 11, es

uno de los más importantes asociados a la PTI como inductor del IFN-g en las células T¹².

Por otro lado, los cambios genéticos en la expresión del FNT-a, ubicados en el cromosoma 6p21.3, en las células T CD8+, lleva a un aumento en la secreción de enzimas que terminan en la destrucción plaquetaria y el FNT-b, ubicado en el mismo cromosoma, activa las células B con la respectiva producción de anticuerpos, esto se puede notar en el estudio de Yadav et al.¹³ en el norte de la India. La mutación involucrada con la expresión del IFN-g, ubicado en el cromosoma 12, lleva a la producción de autoanticuerpos y la supresión de factores de transcripción para la producción plaquetaria¹⁴.

Otros polimorfismos implicados en el desarrollo de la PTI, como los de las IL-10, IL-6 e IL-4, ubicados en los cromosomas 1q31-32, 7p21 y 5q31-q33, respectivamente, se han estudiado en investigaciones, tales como la de Wu et al. realizada en la población infantil en China, donde se demuestra que estas contribuyen al desarrollo de la PTI con el aumento en la producción de mediadores inflamatorios y producción de anticuerpos¹⁵. Las diferencias en la producción de IL-10, mediada por polimorfismos genéticos, se ha investigado en varios estudios; El Ghannam et al. encontraron una asociación entre la gravedad de la PTI con la presencia del genotipo IL-10-592 AA y haplotipo ATA.¹⁶ También Soliman et al. realizaron un estudio en el que caracterizaron la disregulación inmunológica en la PTI infantil e identificaron el polimorfismo del promotor de IL-10 que controla la producción de IL-10, donde los genotipos IL-10 (1082 AA, 592 AA y 592, 819, 1082 ATA/ATA) están asociados con una menor producción de IL-10 y PTI de presentación más grave, junto con una relación CD4/CD8 y NK disminuidos¹⁷.

Los receptores Fc para inmunoglobulina G (FcγR) son esenciales en la respuesta inmune. En la PTI, los FcγRII y FcγRIII juegan un papel importante en la fagocitosis de autoanticuerpos plaquetarios^{3,18-20}. Se han encontrado polimorfismos en estos genes, ubicados

en el cromosoma 1q23-24, asociados con enfermedades autoinmunes, autoinflamatorias e infecciosas; también se ha observado una asociación con la eficacia de la inmunoterapia en pacientes con cáncer²⁰. Los FcγR expresados en las plaquetas forman complejos inmunes que desencadenan eventos de señalización intracelular, que conducen a la activación y agregación plaquetarias^{21,22}.

Para el FcγRIIA (CD32) se ha identificado un polimorfismo de único nucleótido (SNP) funcional, que se atribuye a una sustitución de histidina (H) por arginina (R) en el dominio de unión, al ligando en la posición 131 del aminoácido; esta variante interactúa de manera diferente con subclases de IgG^{19,23}. Se ha descrito otro polimorfismo que afecta el gen FcγRIIIA (CD16) e involucra una sustitución en el nucleótido, que da como resultado un cambio de fenilalanina (F) a valina (V) en la posición del aminoácido 158, y está relacionado con el dominio de unión a inmunoglobulina¹⁹.

En el estudio prospectivo en adultos de Brasil de Rocha et al. se encontró que los pacientes con PTI crónica secretan mayores cantidades de IL-2 que contiene el polimorfismo, cromosoma 4p27, encargado de la proliferación linfocitaria y producción de citoquinas²⁴.

Xu et al., en su estudio, sugieren que el polimorfismo CD16 158F>V está estrechamente asociado con un mayor riesgo de PTI, mientras que el polimorfismo CD32 131H>R no está asociado con la susceptibilidad a la PTI, lo que sugiere que el polimorfismo 158F>V puede considerarse como un predictor potencial de desarrollar PTI³.

El estudio realizado por AbdelGhaffar et al. mostró que el SNP rs1883832 del CD40 se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollar PTI en población de Egipto, sin embargo, solo se exploraron los factores de riesgo relacionados con la patogénesis de la PTI en un solo gen y no consideraron los mecanismos moleculares relacionados con la progresión de la enfermedad en un nivel multigenético².

Yesil et al. encontraron que el polimorfismo del receptor de vitamina D (VDR), denominado Cdx-2 (altera significativamente la actividad transcripcional de la región promotora de VDR), estaba sobreexpresado en los pacientes con PTI que presentaban el genotipo homocigoto GG y se asoció con un menor riesgo de PTI en niños, si se presentaba el alelo A del Cdx-2²⁵. Este mismo estudio sugirió que la suplementación con vitamina D en pacientes con deficiencia puede cambiar el curso clínico de la PTI crónica²⁵.

Finalmente, se ha visto que estos polimorfismos pueden llevar a una exacerbación de la enfermedad o no interferir en el curso de esta²⁶.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas clínicos de un paciente que presenta PTI comienzan con conteos de plaquetas por debajo de 100.000 células/ μ L y varían según la presentación de la enfermedad, sea por causas primarias o secundarias⁷.

Por lo anteriormente mencionado, los pacientes que tengan una púrpura secundaria presentarán síntomas relacionados con la patología de base que lleva al desarrollo de la trombocitopenia; por un lado, se presentan los rashes, artralgias o artritis, sensibilidad al sol y serositis, asociados con lupus eritematoso sistémico; por el otro, hepatomegalia y elevación de transaminasas, que se relaciona con el virus de la hepatitis C; y, por último, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y linfadenopatías, asociados con infecciones o neoplasias malignas y sangrado posterior al inicio de algunos medicamentos, como suplementos o medicamentos herbales^{7, 9, 27}.

A su vez, las manifestaciones clínicas de la PTI primaria se presentan en ausencia de otras causas de trombocitopenia. Uno de los síntomas más comunes e importantes es la hemorragia, clasificada por la nueva escala de sangrado de la púrpura trombocitopénica inmune (IBLS); se puede estadificar la severidad del sangrado en tres grados: el grado cero corresponde

a los pacientes sin signos de sangrado, grado 1 los pacientes con 1 hasta 5 equimosis, petequias escasas, ampollas sanguinolentas, epistaxis, pero sin hemoptisis o sangrado intracerebral, y el grado dos incluye los pacientes con >5 equimosis o petequias abundantes, sangrado marcado por tracto gastrointestinal, genital, pulmonar e intracraneal, estos signos estudiados en nueve sitios anatómicos por medio del examen físico y la historia clínica, en los que se incluye la piel, mucosa oral, nasal y genital, tracto urinario y gastrointestinal, sistema pulmonar, y a nivel intracraneal y subconjuntival. Se evalúa dependiendo de la presencia y cantidad de hematomas y petequias en la piel (mayor o menor a cinco), ampollas y sangrado en mucosa oral que sea leve o severo, epistaxis nasal, sangre oculta en heces o hematoquecia, hematuria microscópica o macroscópica y sangrado en ausencia de período menstrual, todos estos que hayan cambiado o que sean de reciente establecimiento en las últimas dos semanas^{7, 28, 29}.

Estudios como el de Neunert et al. y el de Page et al., ambos realizados en los Estados Unidos, han demostrado que el nivel de sangrado en pacientes con PTI es independiente del conteo plaquetario^{28, 29}. Adicionalmente, en el estudio de Piel-Julian et al. la ocurrencia de sangrado fue en el 86 % de los pacientes con conteo de plaquetas <20.000 células/ μ L y la más frecuente en el 94.8 % de los pacientes con valores de plaquetas <10.000 células/ μ L, siendo estos los límites plaquetarios para definir el sangrado en pacientes con PTI³⁰.

Otros síntomas importantes incluyen fatigabilidad, demostrada como síntoma prevalente en los pacientes con PTI en el estudio realizado por Newton et al., en el cual el 22 % de los pacientes americanos y el 39 % de los del Reino Unido incluidos en el estudio presentaron fatiga, pero, de igual manera, su presentación no tiene relación con el género, edad o conteo plaquetario³¹. Estudios recientes como el de Ruggeri et al. han demostrado que los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática tienen riesgo de incidencia de trombosis arterial del 3,2 % y 1.4 % para la venosa a

5 años, lo cual es mucho mayor para el riesgo que se espera en pacientes sanos³².

Diagnóstico de los polimorfismos genéticos y PTI

El diagnóstico de la PTI se realiza, principalmente, por exclusión, por lo que se deben descartar otras causas. Si la PTI está asociada a otras citopenias, se debe hacer aspirado de médula ósea y/o biopsia³³. Para hacer un diagnóstico adecuado, es necesario realizar: anamnesis, exploración física, hemograma con extendido de sangre periférica, además, una historia clínica detallada³³.

La detección del polimorfismo genético 131H>R del gen FcγRIIA se realiza utilizando la reacción en cadena de polimerasa con polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR - RFLP). Los sujetos con el gen FcγRIIA normal (tipo salvaje) presentan un genotipo HH y el homocigoto para la mutación del gen un genotipo RR, y para la mutación heterocigótica del gen un genotipo HR³⁴.

Esta misma técnica es usada en la detección del polimorfismo 158F>V del gen FcγRIIIA; los sujetos son considerados como normales para el gen FcγRIIIA (tipo salvaje) si presentan un genotipo FF, la mutación homocigótica del gen FcγRIIIA presenta un genotipo VV y la heterocigótica un genotipo FV³⁴.

El uso de matrices de genotipado para la detección SNP de todo el genoma se ha convertido en un procedimiento común, sin embargo, las plataformas de genotipado a menor escala son capaces de genotipificar eficazmente cientos de SNP asociados a enfermedades, como por ejemplo la PTI, el sistema Agena Bioscience MassARRAY es una de esas plataformas³⁵.

En el trabajo realizado por Qian et al., reportaron que los ARN no codificante como microARN (miR) -106b-5p y miR-200c-3p podrían funcionar como biomarcadores para distinguir los pacientes con PTI de controles saludables, sin embargo, no hay una claridad frente al mecanismo de la progresión de la enfermedad^{36, 37}.

Tratamiento de la PTI

El tratamiento para la PTI, usualmente, se inicia dependiendo de la presencia de signos de sangrado o cuando el conteo de plaquetas está por debajo de las 20.000 células/ μ L⁴.

Entre los tratamientos de primera línea encontramos los esteroides, los cuales actúan como medio para reprimir genes implicados en la respuesta inflamatoria por parte de las células inmunitarias. Agentes inmunosupresores, como las bajas dosis de prednisona, combinada con rapamicina o rituximab, han ayudado a pacientes con PTI crónica a modular la respuesta por parte de las células T, por medio del incremento de las células T reguladoras (Tregs) y restaurando el desbalance entre los niveles de Th1/Th2, evidenciado en estudios como el de Li et al. en pacientes japoneses, que pueden generar una mejor respuesta frente al sangrado a largo plazo y a los efectos adversos de los medicamentos, lo que no se logra con la monoterapia convencional con prednisona o alta dosis de dexametasona crónica, debido a que la respuesta va disminuyendo con el tiempo y los efectos adversos aumentan^{10, 38, 39}.

En segunda instancia, se tienen como opción los IgIV, los cuales actúan bloqueando la destrucción plaquetaria por parte de los anticuerpos, mediante la saturación de receptores en macrófagos, promoviendo de la expresión del RFcγ inhibitorio o modulación de las células T, y aumento de las Tregs, inhibición de la producción de autoanticuerpos y modulación de citoquinas. Este tratamiento ayuda al aumento plaquetario en los pacientes, además en un tiempo de respuesta más corto que el de los esteroides^{39, 40}.

De igual manera, los pacientes con RH+ y no esplenectomizados tienen la opción de ser tratados con anti-D policlonal intravenoso, el cual puede ser usado en reemplazo de los IgIV y disminuyen el riesgo de esplenectomía a futuro⁴⁰.

Si en los pacientes con PTI fracasan los tratamientos de primera línea o recaen, se acude a tratamientos de

segunda línea para controlar la enfermedad, encontrando, principalmente, la esplenectomía⁸, considerada como tratamiento fundamental para la PTI, debido a que restaura los recuentos fisiológicos de plaquetas en estos pacientes. Presenta una respuesta prolongada aproximadamente en el 60-70 % de los casos, actúa mediante la eliminación del sitio de destrucción de las plaquetas, por lo tanto, los pacientes que responden a la esplenectomía también tienen una reducción en su expansión, debido a que el bazo es también un nicho de células plasmáticas de larga vida, que secretan antiplaquetarios específicos y la esplenectomía permite su extirpación⁴, pero, como cualquier procedimiento quirúrgico, no está exenta de riesgos y se han informado complicaciones relacionadas con la cirugía hasta en un aproximado del 25 % de los casos, incluida una mortalidad de aproximadamente 1 %, mayor riesgo de sepsis y una mayor incidencia de complicaciones vasculares⁸.

Por otro lado, se encuentran las terapias de depleción de células B, como lo hace en monoterapia con RTX, anticuerpo quimérico dirigido contra el antígeno CD20 en las células B y, tras su administración, da como resultado la eliminación virtual *in vivo*. Tiene tasas de respuesta del 30-40 % a 1 y 2 años de seguimiento, y el 20 % de los pacientes siguen respondiendo después de 5 años, este induce la apoptosis de las células B o la destrucción en el bazo mediante citotoxicidad dependiente del complemento o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Esta apoptosis de las células B da como resultado una disminución de los títulos de anticuerpos antiplaquetarios, generando así, la normalización de las alteraciones de las células T observadas en pacientes con PTI. Otra terapia de depleción de células B, Veltuzumab, ha demostrado su eficacia en la PTI, de esta no hay datos disponibles sobre el efecto potencial de obinutuzumab, pero es otra terapia dirigida a CD20 en la PTI^{4, 8}.

Por último, es importante resaltar que, para los pacientes que fracasan en la esplenectomía o en el

RTX, aún queda un tratamiento de tercera línea, se trata de los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA), los cuales tienen una tasa de respuesta de 70-80 %. Su principal mecanismo de acción es el aumento de la producción de plaquetas por los megacariocitos. Sin embargo, se ha observado una respuesta prolongada después de su interrupción en hasta el 15 % de los pacientes con PTI, lo que plantea las posibles propiedades inmunomoduladoras. Entre estos se encuentra el Eltrombopag y el Romiplostim, ambos activan los receptores de TPO en el megacariocito deteriorado (MK) e inducen la producción de plaquetas a través de las vías de las quinasas, como janus quinasa 2 (JAK2) y el transductor de señales y activador transcripcional 5 (STAT5); ambas terapias han demostrado ser eficaces en la mayoría de los pacientes refractarios con PTI^{4, 8, 41}.

Conclusiones

En conclusión, la PTI es el tipo más común de púrpura trombocitopénica, es considerada como una patología multifactorial, causada por factores ambientales y genéticos, dentro de los cuales se encuentran los polimorfismos para los mediadores inmunitarios que pueden llevar a una exacerbación de la enfermedad o no intervenir en la misma, entre estos se encuentran interleucinas (IL), factores de necrosis tumoral alfa (FNTa) y beta (FNTb), el interferón-gamma (IFN-g) y las células CD. Principalmente, se diagnostica como un tipo de trastorno autoinmune, caracterizada por recuento plaquetario por debajo de 100.000 células/uL y hemorragia, que puede evidenciarse con mayor frecuencia en piel y mucosas, siendo su complicación más importante la hemorragia intracraneal. Su diagnóstico se realiza mediante anamnesis detallada, exploración física y hemograma con extendido de sangre periférica, teniendo en cuenta que, si la PTI está asociada a otras patologías que causen trombocitopenia, se debe hacer aspirado de médula ósea y/o biopsia, y la detección de los polimorfismos se lleva a cabo por medio de la PCR – RFLP. Por último,

es importante resaltar que el tratamiento se puede dividir en dos líneas: tratamiento de primera línea (encargados de la inmunosupresión) y de segunda línea (utilizados cuando fracasen los tratamientos de primera línea).

Bibliografía

1. Checa Caratachea MA. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2007;20(3):213-21.
2. Abdel Ghafar MT, El-Kholy RA, Elbedewy TA, Allam AA, Eissa RAE, Samy SM, et al. Impact of CD40 gene polymorphisms on the risk of immune thrombocytopenic purpura. *Gene.* 2020; 736:144419. doi:10.1016/j.gene.2020.144419
3. Xu J, Zhao L, Zhang Y, Guo Q, Chen H. CD16 and CD32 Gene Polymorphisms May Contribute to Risk of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Med Sci Monit.* 2016;22:2086-96. doi: 10.12659/msm.895390
4. Audia S, Mahévas M, Samson M, Godeau B, Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev.* 2017;16(6):620-32. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.012
5. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood.* 1999;94(3):909-13.
6. Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):405-11. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.405
7. Onisâi M, Vlădăreanu AM, Spînu A, Găman M, Bumbea H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - new era for an old disease. *Rom J Intern Med.* 2019;57(4):273-83. doi: 10.2478/rjim-2019-0014
8. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med.* 2017;6(2):16. doi: 10.3390/jcm6020016
9. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2019;381(10):945-55. doi: 10.1056/NEJMcp1810479.
10. Perera M, Garrido T. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. *Hematology.* 2017;22(1):41-53. doi: 10.1080/10245332.2016.1219497
11. Behzad MM, Asnafi AA, Jalalifar MA, Moghtadai M, Jaseb K, Saki N. Cellular expression of CD markers in immune thrombocytopenic purpura: implications for prognosis. *APMIS.* 2018;126(6): 523-32. doi: 10.1111/apm.12853
12. Aref S, El-Ghonemy MS, El-Aziz SA, Abouzeid T, Talaab M, El-Sabbagh A. Impact of serum immunoglobulins level and IL-18 promoter gene polymorphism among Egyptian patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology.* 2017;22(2):99-104. doi: 10.1080/10245332.2016.1221213
13. Yadav DK, Tripathi AK, Kumar A, Agarwal J, Prasad KN, Gupta D, et al. Association of TNF- α -308G>A and TNF- β +252A>G genes polymorphisms with primary immune thrombocytopenia: a North Indian study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(7):791-6. doi: 10.1097/MBC.0000000000000492
14. Pehlivan M, Okan V, Sever T, Balci SO, Yilmaz M, Babacan T, et al. Investigation of TNF-alpha, TGF-beta 1, IL-10, IL-6, IFN-gamma, MBL, GPIA, and IL1A gene polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets.* 2011;22(8):588-95. doi: 10.3109/09537104.2011.577255

15. Wu KH, Peng CT, Li TC, Wan L, Tsai CH, Lan SJ, et al. Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2005;128(6):849-52. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05385.x
16. El Ghannam D, Fawzy IM, Azmy E, Hakim H, Eid I. Relation of interleukin-10 Promoter Polymorphisms to Adult Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura in a Cohort of Egyptian Population. *Immunol Invest.* 2015;44(7):616-26. doi: 10.3109/08820139.2015.1064948
17. Soliman MA, Helwa MA, Fath-Allah SK, El-Hawy MA, Badr HS, Barseem NF. IL-10 polymorphisms and T-cell subsets could affect the clinical presentation and outcome of childhood immune thrombocytopenia in Egyptian population. *APMIS.* 2018;126(5):380-8. doi: 10.1111/apm.12823
18. LeVine DN, Brooks MB. Immune thrombocytopenia (ITP): Pathophysiology update and diagnostic dilemmas. *Vet Clin Pathol.* 2019;48(Suppl 1):17-28. doi: 10.1111/vcp.12774
19. Eyada TK, Farawela HM, Khorshied MM, Shaheen IA, Selim NM, Khalifa IA. FcγRIIa and FcγRIIIa genetic polymorphisms in a group of pediatric immune thrombocytopenic purpura in Egypt. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(1):64-8. doi: 10.1097/MBC.0b013e32834ddf2f
20. Nagelkerke SQ, Schmidt DE, de Haas M, Kuijpers TW. Genetic Variation in Low-To-Medium-Affinity Fcγ Receptors: Functional Consequences, Disease Associations, and Opportunities for Personalized Medicine. *Front Immunol.* 2019;10:2237. doi: 10.3389/fimmu.2019.02237
21. Semple JW, Rebetz J, Maouia A, Kapur R. An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2020;27(6):423-29. doi: 10.1097/MOH.0000000000000612
22. Li G, Gao L, Ma R, Tian W, Mingzhi L. Associations between FCGR polymorphisms and immune thrombocytopenia: A meta-analysis. *Scand J Immunol.* 2019;89(5):e12758. doi: 10.1111/sji.12758
23. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc gamma receptors: old friends and new family members. *Immunity* 2006;24:19-28.
24. Rocha AM, De Souza C, Rocha GA, De Melo FF, Saraiva IS, Clementino NC, et al. IL1RN VNTR and IL2-330 polymorphic genes are independently associated with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2010;150(6):679-84. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08318.x
25. Yesil S, Tanyildiz HG, Tekgunduz SA, Toprak S, Fettah A, Dikmen AU, et al. Vitamin D receptor polymorphisms in immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int.* 2017;59(6):682-5. doi: 10.1111/ped.13273
26. Rezaeeyan H, Jaseb K, Alghasi A, Asnafi AA, Saki N. Association between gene polymorphisms and clinical features in idiopathic thrombocytopenic purpura patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28(8):617-22. doi: 10.1097/MBC.0000000000000646
27. Kistangari G, McCrae KR. Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(3):495-520. doi: 10.1016/j.hoc.2013.03.001
28. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol.* 2007;138(2):245-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x

29. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-66. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966
30. Piel-Julian ML, Mahévas M, Germain J, Languille L, Comont T, Lapeyre-Mestre M, et al. CARMEN investigators group. Risk factors for bleeding, including platelet count threshold, in newly diagnosed immune thrombocytopenia adults. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1830-42. doi: 10.1111/jth.14227
31. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PH, George JN, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2011;86(5):420-9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01587.x.
32. Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F, Polverelli N, Mazzucconi MG, Santoro C, et al; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Anemia and Thrombocytopenias Working Party. GIMEMA Study ITP0311. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *J Thromb Haemost.* 2014;12(8):1266-73. doi: 10.1111/jth.12636
33. Fierro A. Púrpuras. Trombocitopenia inmune primaria. *Pediatr Integral* 2012; XVI(5):399-412.
34. Ellithy HN, Ahmed SH, Shahin GH, Matter MM, Talatt M. The impact of Fc gamma receptor IIa and IIIa gene polymorphisms on the therapeutic response of rituximab in Egyptian adult immune thrombocytopenic purpura. *Hematology.* 2018;23(3):169-74. doi: 10.1080/10245332.2017.1371479
35. Ellis JA, Ong B. The MassARRAY® System for Targeted SNP Genotyping. *Methods Mol Biol.* 2017;1492:77-94. doi: 10.1007/978-1-4939-6442-0_5
36. Qian C, Yan W, Li T, Cui Q, Liu P, Gu M, et al. Differential Expression of MiR-106b-5p and MiR-200c-3p in Newly Diagnosed Versus Chronic Primary Immune Thrombocytopenia Patients Based on Systematic Analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(1):301-18. doi: 10.1159/000486811
37. Zhang M, Guo B. Use of bioinformatic analyses in identifying characteristic genes and mechanisms active in the progression of idiopathic thrombocytopenic purpura in individuals with different types. *J Int Med Res.* 2020;48(11):300060520971437. doi: 10.1177/0300060520971437
38. Mondoloni M, Guyon A, Descroix V, Lescaille G. Purpura thrombopénique immunologique [Immune thrombocytopenic purpura]. *Rev Prat.* 2019;69(3):290. French.
39. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115(2):168-86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565
40. Clynes R. Immune complexes as therapy for autoimmunity. *J Clin Invest.* 2005;115(1):25-7. doi: 10.1172/JCI23994
41. Worrest T, Cunningham A, Dewey E, Deloughery TG, Gilbert E, Sheppard BC, et al. Immune Thrombocytopenic Purpura Splenectomy in the Context of New Medical Therapies. *J Surg Res.* 2020; 245:643-8. doi: 10.1016/j.jss.2019.06.092