

Púrpura trombocitopénica trombótica, presentación de tres casos en el Hospital Carlos Andrade Marín

Md Manuel Granja Morán¹, Md Andrés Orquera Carranco¹,
Md Luis Gerardo Guaico Pazmiño²

¹ Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito - Médico Residente de Posgrado de Hematología

² Unidad Judicial Penal con aplicación en delitos flagrantes - Especialista en Medicina Legal y Ciencias Forenses

Correspondencia:

Dr. Manuel Antonio Granja Morán – manolo_granja@yahoo.com

Recibido: 20/03/2015

Aceptado: 24/03/2015

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica trombótica es un tipo raro de anemia hemolítica microangiopática ocasionada por un déficit de proteína ADAMTS 13 cuya mortalidad sin tratamiento es del 90%.

En nuestro hospital no tenemos disponible la cuantificación de esta proteína. Debe tenerse una alta sospecha diagnóstica ante la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia y esquistocitos en sangre periférica. Se presentan 3 casos clínicos, el primero de una paciente de 52 años con una PTT idiopática adquirida que requirió plasmaféresis y corticoterapia sin buena respuesta. Dada la refractariedad fue necesario administración de Rituximab, Ciclofosfamida y Vincristina.

El segundo caso una paciente femenina de 42 años con positividad de anticuerpos Anti DNA, desarrolló una PTT con deterioro del estado de conciencia, hemiparesia y crisis convulsivas que requirió manejo en terapia intensiva, luego de 5 sesiones de plasmaféresis y corticoterapia tuvo una evolución favorable.

El tercer caso, paciente masculino de 45 años con insuficiencia respiratoria, signos de falla derecha, se documentó PTT por la presencia de abundantes esquistocitos en sangre periférica; el paciente falleció observándose en la autopsia infarto masivo de ventrículo derecho. Consideramos como un aporte a la bibliografía esta descripción de casos especialmente por la heterogeneidad de la presentación y respuesta al tratamiento.

Palabras clave: púrpura, trombocitopénica, trombótica, plasmaféresis, rituximab.

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare type of microangiopathic hemolytic anemia caused by a deficiency of ADAMTS 13 protein whose mortality without treatment is 90%.

In our hospital we cannot quantify this protein. Diagnostic should be strongly suspected in the presence of hemolytic anemia, thrombocytopenia and peripheral blood schistocytes. We describe 3 cases, the first of a 52 years with idiopathic acquired TTP requiring plasma exchange and steroids without good response. Given the refractoriness was necessary administration of Rituximab, Cyclophosphamide and Vincristine.

The second case, a 42 year old female patient with Anti DNA antibody positivity develops a PTT with impairment of consciousness, hemiparesis and seizures that required treatment in intensive care, after 5 sessions of plasmapheresis and steroids had a favorable outcome.

The third case, 45 years old male patient who presents with dyspnea, diagnosis of TTP is documented by abundant Schistocytes in peripheral blood, develops secondary acute respiratory failure and died. At autopsy it was found a massive right ventricular infarction. We consider a contribution to the literature this description of cases especially by heterogeneity of presentation and response to treatment.

Keywords: purpura, thrombocytopenic, thrombotic, plasmapheresis, rituximab.

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica PTT es un tipo raro de enfermedad perteneciente al grupo de las microangiopatías trombóticas. Fue descrita por primera vez en 1924 por Eli Moschcowitz. Su incidencia es de 4 a 11 casos por millón de habitantes en Estados Unidos y 6 casos por millón de habitantes en el Reino Unido.^{1,2}

Los pacientes con PTT tienen múltiples de factor de von Willebrand inusualmente grandes debido a la deficiencia de la proteína ADAMTS 13, una proteasa responsable del clivaje de estos, lo que ocasiona la formación de trombos en la microvasculatura de los órganos afectados.

Inicialmente fue descrita como la pentada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, signos neurológicos, falla renal y fiebre. En un estudio a lo largo de 16 años de 300 pacientes con

actividad de ADAMTS 13 menor a 10%, la presencia del cuadro clásico fue encontrada únicamente en el 3% de los casos.³ Sin el tratamiento de elección, la plasmaféresis, la tasa de mortalidad es cercana al 90% por lo que es necesario reconocer la enfermedad de forma temprana y debe considerarse el diagnóstico ante la presencia de anemia microangiopática y trombocitopenia sin causa aparente.¹

Se han descrito dos formas de la enfermedad: congénita y adquirida. La PTT adquirida puede ser idiopática o secundaria a otras condiciones como collagenopatías, embarazo, infección por HIV, hepatitis C, fármacos como ciclosporina, ticlopidina, clopidogrel, gemcitabina y trasplante de progenitores hematopoyéticos. En la forma aguda idiopática, la más frecuente, se encuentran anticuerpos de tipo IgG contra ADAMTS 13.

Las manifestaciones neurológicas están presentes en el 50% a 70% e incluyen cefalea, crisis convulsivas, déficits neurológicos focales. La falla renal severa no es tan frecuente y su presencia orienta hacia el diagnóstico de síndrome hemolítico urémico, otra microangiopatía trombótica dada especialmente en niños. El diagnóstico de laboratorio se basa en confirmar datos de anemia hemolítica microangiopática, es decir hiperbilirrubinemia indirecta, elevación de lactato deshidrogenasa, Coombs directo negativo y presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica. Los tiempos de coagulación son normales, característica que la diferencia de la coagulación intravascular diseminada.

El tratamiento de elección es la plasmaféresis con recambio plasmático de 1 a 1.5 volúmenes que permite la remoción de anticuerpos y el aporte de ADAMTS 13. El número de sesiones depende de la respuesta y se recomienda mantenerlas hasta que se alcance cifras de 150.000 plaquetas por dos días consecutivos.² Los pacientes con niveles de ADAMTS 13 menores al 5% tienen un riesgo de recaída del 50% en el primer año.⁴ Ante la sospecha de la forma idiopática y presencia de anticuerpos IgG debe iniciarse tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides: en caso de refractariedad o recaída debe considerarse el empleo de Rituximab, Ciclofosfamida o Vincristina.²

En este trabajo se presenta la experiencia de 3 casos de púrpura trombocitopénica trombótica en el período abril 2012 a octubre 2014 en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Caso 1

Paciente femenino de 52 años, sin antecedentes patológicos de importancia, al momento de su hospitalización reportó manifestaciones clínicas de 10 días de evolución de astenia, náusea, vértigo subjetivo, disnea de medianos esfuerzos y palpitaciones.

En el examen físico mostró leve tinte icterico escleral, equimosis en miembros inferiores, no adenomegalias ni visceromegalias. Biometría Hemática inicial Leucocitos 9.280 por mm³ con diferencial normal, Hemoglobina 6,3 g/dl, Volumen Corpuscular Medio (MCV) 103,8 fl; plaquetas de 11.000 por mm³; conteo de reticulocitos 20,2 %; creatinina 0,8 mg/dl; bilirrubina indirecta: 1,82 mg/dl; bilirrubina total 2,39 mg/dl; LDH 654 UI/L, VIH, virus de hepatitis B y C negativos; Coombs directo negativo, tiempos de coagulación normales, Frotis de Sangre Periférica (FSP) con esquistocitos abundantes con lo que se confirmó el diagnóstico de PTT.

Se determinó anticuerpos antinucleares que fueron negativos. Se inició plasmaféresis con un recambio plasmático de 1 volumen con elevación de plaquetas a 130.000 luego de 5 sesiones y se decidió el alta con prednisona 1 mg/kg de peso.

Diez días después del alta, presenta nuevamente signos de hemólisis con Hb de 9,6 g/dl y trombocitopenia de 19.000, por lo que fue necesario nuevamente su ingreso y reinicio de plasmaféresis, mostrando respuesta adecuada posterior a 6 sesiones de plasmaféresis, siendo dada de alta nuevamente después de mantener 4 días niveles de plaquetas sobre 150.000.

Cuatro días después en el control ambulatorio se documentó una vez más signos de hemólisis con Hb de 11,6 g/dl y trombocitopenia de 69.000 por lo que reingresa. Durante esta hospitalización presenta cefalea, desorientación, una crisis convulsiva tónica clónica generalizada. Se realiza plasmaféresis de emergencia con lo que se consigue normalizar estado neurológico, tomografía y RMN cerebrales no arrojaron hallazgos de importancia, se realizaron 7 sesiones adicionales de plasmaféresis hasta conseguir nuevamente niveles de plaquetas sobre 150.000.

Al catalogarse como PTT refractaria se decide adicionar al manejo Rituximab, Ciclofosfamida y Vincristina (Tabla I), con lo que se consiguió un control de plaquetas en 141000. Fue dada de alta con dosis bajas de corticoides a 40 mg día. Desarrolló diabetes asociada a corticoterapia que requirió utilización de insulina. Luego de un año de seguimiento la paciente aún permanece en remisión ya sin corticoterapia e insulina se ha descontinuado. Luego de 17 meses la paciente permanece asintomática, su último control de plaquetas en 240.000.

Tabla I. Características de los pacientes y tratamiento.

Características	Paciente 1 *	Paciente 2	Paciente 3**
Edad (años)	52	42	42
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino
Comorbilidades preexistentes	Ninguna	Ninguna	Hipotiroidismo
Conteo de plaquetas al ingreso < 20.000/mm ³	Sí (11,000)	No (28,000)	No (28,000)
Fiebre	No	No	No
Hematocrito < 27%	Sí (20%)	Sí (18%)	No (31%)
Creatinina sérica > 2,5 mg/dl	No (0,8)	No (0,8)	No (1,2)
Cambios neurológicos	Sí	Sí	No
Score de Severidad de Rose y Eldor †	4	5	2
Esquistocitos en Frotis de sangre periférica	Sí	Sí	Sí
Test de Coombs directo	Negativo	Negativo	Negativo
Lactato Deshidrogenasa U/litro	654	1683	1130
Tiempos de coagulación normales	Sí	Sí	Sí
Número de Recambios Plasmáticos	18	7	NA ‡
Uso de Prednisona	Sí	Sí	Sí
Otros inmunosupresores	Sí	No	No

* Paciente 1, se catalogó como PTT refractaria, tuvo dos reingresos, recibió 18 sesiones de plasmaféresis en total, en las tres hospitalizaciones, por refractariedad recibió adicionalmente ciclofosfamida (750 mg/m²) y vincristina (1,4 mg/m²) por dos ocasiones y 4 dosis de Rituximab (375 mg/m²) por 4 semanas con lo que se consiguió remisión.

† La severidad de la enfermedad se evaluó con el sistema de puntuación de Rose y Eldor, que evalúa el recuento de plaquetas, el nivel de hemoglobina, el nivel de creatinina sérica y la función neurológica. A cada categoría se le asigna una puntuación de 0 (hallazgos normales), 1 (hallazgos clínicos o de laboratorio levemente anormales) o 2 (hallazgos clínicos o de laboratorio marcadamente anormales) sobre la base de criterios específicos; una puntuación total de 4 o más indica gravedad en púrpura trombocitopénica trombótica.

Un recuento de plaquetas de más de 100.000 por mm³ se le asigna una puntuación de 0, un recuento de 20.000 a 100.000 por mm³ una puntuación de 1 y un recuento de menos de 20.000 por mm³ una puntuación de 2. Un valor de hematocrito de más del 36 % se asigna una puntuación de 0, un valor de 27 a 36 % una puntuación de 1 y un valor de menos de 27% una puntuación de 2. A nivel de creatinina sérica inferior a 1,5 mg por decilitro se le asigna una puntuación de 0, un nivel de 1,5 a 2,5 mg por decilitro una puntuación de 1 y un nivel de más de 2,5 mg por

decilitro una puntuación de 2. Una puntuación de 0 se asigna si el déficit neurológico está ausente; una puntuación de 1 si la confusión, letargo o cambios de comportamiento están presentes y una puntuación de 2, si un déficit focal, convulsiones, estupor o coma está presente.

****£** Paciente 3, paciente fallece antes de la realización de plasmaféresis, en autopsia se documenta infarto de ventrículo derecho, no se pudo determinar marcadores de sufrimiento miocárdico. (Rose, M., & Eldor, A. (1987). High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical study of 38 patients. The American journal of medicine, 83(3), 437-444).

Caso 2

Paciente femenino de 42 años, con antecedentes patológicos no especificados desde el 2012 de dolor articular crónico, con Factor Reumatoideo y ANA negativo, anti DNA positivo, al momento de su hospitalización reportó manifestaciones clínicas de tres semanas de evolución de dolor abdominal, cefalea holocraneana de intensidad EVA 6/10, vómito, ictericia y orina oscura; acudió a hospital de segundo nivel donde catalogaron como hepatitis e indicaron tratamiento sintomático (ibuprofeno y silimarina), el cuadro no mejoró, aumentado cefalea, vómito e ictericia, sumándose deterioro del estado de conciencia, por lo que fue ingresada a hospital provincial.

Biometría hemática inicial, leucocitos 11.320 por mm³ con diferencial normal, Hb 5,2 g/dl, MCV 94 fl; plaquetas de 28.000 por mm³; LDH 1683 UI/L, creatinina 0,8 mg/dl; bilirrubina indirecta: 11,20 mg/dl; bilirrubina total 12,51 mg/dl; Coombs directo negativo, tiempos de coagulación normales.

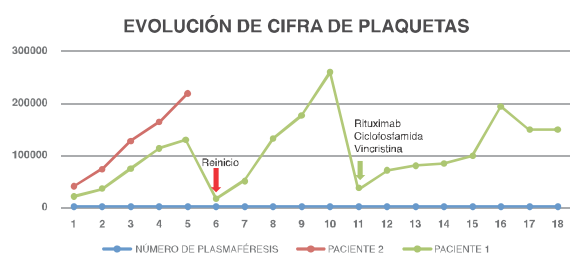
Con estos resultados fue trasladada a hospital de tercer nivel previa transfusión de concentrados de glóbulos rojos y administración de metilprednisolona en bolo. En este centro hospitalario se recibió a paciente con ECG de 8 (M3-V2-O3) con hemiparesia facio braquioclavicular derecha, ictericia marcada, petequias generalizadas de predominio en extremidades, no adenomegalias ni visceromegalias.

Se realizó conteo de reticulocitos del 21%, VIH, virus de hepatitis B y C negativos; FSP con esquistocitos abundantes y se confirmó sospecha diagnóstica de Púrpura Trombocitopénica Trombótica PTT. Por el estado neurológico se aseguró vía aérea, se inició ventilación mecánica invasiva y fue ingresada a la unidad de cuidados intensivos, donde realizó dos episodios de crisis convulsivas.

TAC de cráneo sin hallazgos de importancia, TAC corporal solo reportan derrames pleurales bilaterales sin otros hallazgos. Se realizó rastreo ecográfico de vasos del cuello y se encuentra trombosis de vena yugular interna derecha. Se inicia sesiones de plasmaféresis, realizándose 5 de las mismas con respuesta hematológica favorable, recuperación de plaquetas hasta 220.000, mejoría del estado neurológico y resolución de hemiparesia. Al alta se indica prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso y ácido fólico.

Hasta la fecha de este informe la paciente sin corticoides tres meses y se mantiene en remisión. Se realizó ANA si mediación de tratamiento inmunomodulador el mismo que fue negativo, neurológicamente presenta como secuela, afectación de memoria de corto plazo. Luego de 3 meses el conteo de plaquetas fue de 296.000.

Gráfico 1. Evolución de la cifra de plaquetas y respuesta al tratamiento.



Elaboración: los autores

Caso tres

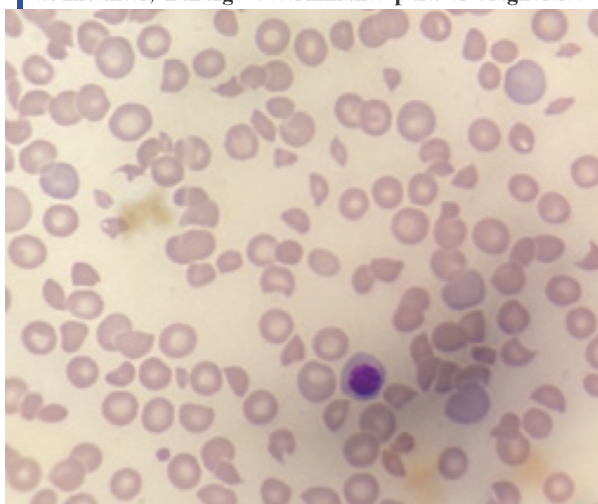
Paciente masculino de 45 años, con antecedentes patológicos de hipotiroidismo de 5 meses de diagnóstico y tratamiento, al momento de su hospitalización reportó manifestaciones clínicas de 15 días de astenia, náusea que no llega al vómito, sensación en la cabeza tipo pesadez, el mismo día del ingreso notó ictericia y hematuria, niega dolor torácico o disnea previa.

Acudió por atención médica encontrándose al examen físico FC de 133 lpm; PA:100/60; saturación de O₂ de A. A de 60% y de 85 % con fio₂ al 50%, consciente, orientado, icterico, se observó taquipnea con utilización de musculatura accesoria, ingurgitación yugular a 45 grados, reflejo hepatoyugular positivo, RscsRs presencia de S3, campos pulmonares ventilados, se palpó hepatomegalia dolorosa de 3 cm bajo reborde costal, no esplenomegalia.

Biometría hemática inicial, leucocitos 14.170 linfocitos: 6.630, neutrófilos 6.320; Hb 10,7 g/dl, MCV 80 fl; plaquetas de 33.000; LDH 1130 UI/L, creatinina de 1,2 mg/dl, ast de 163; bilirrubina indirecta: 5,56 mg/dl; bilirrubina total 5,89 mg/dl; Coombs directo negativo, tiempos de coagulación normales. EKG reveló taquicardia sinusal con bloqueo completo de rama derecha del haz de His; Rx de tórax se observa cardiomegalia grado I sin lesiones pleuropulmonares; FSP con esquistocitos (Gráfico 2) abundantes con lo que se confirmó sospecha diagnóstica de PTT.

El paciente presenta desorientación con mayor hipoxemia, trabajo respiratorio que no mejoró con oxígeno a alto flujo, presentado paro cardio respiratorio en ritmo de asistolia, se inició maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzadas sin éxito, falleciendo. Por el contexto clínico de PTT con hipoxemia con campos pulmonares limpios y signos de falla cardíaca derecha se sospechó de TEP masiva, más el reporte de la autopsia reveló infarto masivo de ventrículo derecho.

Gráfico 2. Paciente 3, Frotis de Sangre Periférica con esquistositos abundantes, hallazgo determinante para el diagnóstico de una



Elaboración: los autores

DISCUSIÓN

La PTT es una enfermedad poco prevalente y debe tenerse una alta sospecha diagnóstica ante la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. En nuestro medio, la cuantificación de niveles de ADAMTS 13 se hace dificultosa y retrasaría sobre manera el inicio del tratamiento, es esencial el reconocimiento de esquistocitos en el frotis de sangre periférica por el hematólogo y el inicio del recambio plasmático.

Uno de los casos se trata de una PTT en la que se realizaron en total 18 sesiones de plasmaféresis durante sus tres hospitalizaciones. Se catalogó como PTT adquirida idiopática y se inició inmunosupresión con esteroides. Por persistir signos de hemólisis y trombocitopenia en los primeros 30 días se catalogó como refractaria al manejo inicial y se añadió entonces Rituximab, Vincristina y Ciclofosfamida estabilizando la cifra de plaquetas. No se produjeron neutropenia ni complicaciones infecciosas y lleva ya un año en remisión.

La paciente del segundo caso tuvo sintomatología neurológica caracterizada por focalidad motora, deterioro del estado de conciencia y crisis convulsivas, hubo una respuesta favorable al recambio plasmático y los corticoides e ilustra la asociación de la PTT con trastornos autoinmunitarios, si bien no cumplía con criterios para ser diagnosticada de Lupus Eritematoso Sistémico, es de importancia la positividad de Anticuerpos anti DNA en la evolución y seguimiento a largo plazo, a pesar que al ANA realizado posterior al desarrollo de su PTT, fue negativo.

En el tercer caso la evolución fulminante un evento trombótico cardíaco, no permitió la realización de plasmaféresis, demostrando la alta letalidad de esta enfermedad sin el tratamiento específico.

Llama la atención que el sistema de puntuación de Severidad, de Rose y Eldor del paciente tres, fue de apenas 2, mientras que del paciente uno y dos fue de 4 y 5, alcanzado definición de PTT severa.

Este evento marca el hecho que aún no se ha conseguido un sistema de puntuación de severidad más fiable, y que se debería considerar en estos sistemas parámetros de afectación pulmonar y cardíaca que permitan un mayor alcance a la hora de la evolución de la afectación multisistémica de esta entidad.

Consideramos como un aporte a la bibliografía esta descripción de casos especialmente por la heterogeneidad de la presentación y respuesta al tratamiento de los mismos.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

MD Manuel Granja: realizó atención directa del paciente de caso uno durante su hospitalización, recopilación de datos de la historia clínica, escritura de introducción y discusión del artículo, búsqueda de bibliografía.

MD Andrés Orquera: realizó atención directa del paciente de casos uno, dos y tres durante su hospitalización, recopilación de datos de la historia clínica, narración y escritura de los casos clínicos y discusión, búsqueda de bibliografía.

Ambos autores desempeñan funciones de Médicos Residentes de la especialidad de Hematología en el Servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín.

MD Luis Gerardo Guaico: realizó investigación de causa de muerte de paciente de caso, contribuyó a redacción de la discusión y búsqueda de bibliografía.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Ninguno.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. George J. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927-35
2. Scully, M. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012 aug;158(3):323-35
3. George JN, Al-Nouri ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:604-9
4. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. In: Broudy VC, Berliner N, Larson RA, Leung LLK, eds. *Hematology 2004*. Washington, D.C.: American Society of Hematology, 2004: 407-23
5. George, J. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2000; 96:1223-1229
6. George, J. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:654-66
7. Cruz Hernández V, León Tapia S, Santos Blas Y, Pérez Campos E. Púrpura trombocitopénica trombótica resistente; tratamiento con rituximab. *Med Int Méx* 2014;30:496-501
8. Rose, Michal, and Amiram Eldor. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical study of 38 patients. *The American journal of medicine* 1987, 83.3: 437-444