

Púrpura trombótica trombocitopenica en adultos

María Pepermans; Gregorio Buchovsky; Bogdan Popescu

RESUMEN

Se revisa la presentación de 6 pacientes adultos con púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), que fueron atendidos en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Escuela de Corrientes durante un período de 11 años. La púrpura trombótica trombocitopénica es una anemia hemolítica microangiopática caracterizada por una pentada clínica típica: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, fallo renal, fiebre y manifestaciones neurológicas. Todos los pacientes presentaron trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. El compromiso neurológico fue la segunda característica más frecuente. Todos los pacientes fueron tratados con plasmaféresis. Tres pacientes se recuperaron completamente y 3 fallecieron. El pilar del tratamiento es la transfusión de plasma y la plasmaféresis. Se hace hincapié en su implementación inmediata dada la alta mortalidad de esta patología.

Palabras clave: anemia hemolítica microangiopática, púrpura, plasmaféresis.

INTRODUCCIÓN

La PTT es una enfermedad multisistémica grave, poco frecuente, conocida también como enfermedad de Moschowitz quien la describió por primera vez en 1924, caracterizada clínicamente por la pentada diagnóstica dada por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, fallo renal, fiebre y manifestaciones neurológicas fluctuantes, en la que se aplican diferentes modalidades terapéuticas.¹ Afecta a ambos sexos y a cualquier edad, aunque con mayor frecuencia a adultos jóvenes entre los 20 y 50 años de edad con un ligero predominio en mujeres. El objetivo de esta

serie de casos es analizar la presentación y tratamiento de esta enfermedad en nuestro servicio y revisar la literatura sobre esta patología.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 6 pacientes que fueron atendidos por el Servicio de Clínica Médica de nuestro hospital, con diagnóstico de PTT al ingreso o durante una internación por otro motivo. El diagnóstico de PTT se fundamentó en la existencia de anemia hemolítica, con presencia de esquistocitos en el frotis periférico, trombocitopenia, insuficiencia renal y alteraciones neurológicas.

RESULTADOS

La presentación clínica y evolución de cada paciente fue la siguiente:

Una paciente de 53 años sin antecedentes de relevancia, ingresó por trastorno fluctuante del sensorio, fiebre y equimosis de 48 hs de evolución. Presentó plaquetopenia, anemia hemolítica y aumento de lactatodeshidrogenasa (LDH). Con diagnóstico de PTT comenzó plasmaféresis logrando mejoría clínica a las 48 hs, con recuperación completa al alta.

Un hombre de 41 años sin antecedentes patológicos ingresó por gingivorragia, púrpura y hematuria, presentó anemia hemolítica, plaquetopenia, aumento de LDH, evolucionando con desorientación témporoespacial y excitación psicomotriz; recibió 30 sesiones de plasmaféresis, presentando como complicación sepsis a foco pulmonar, requiriendo asistencia mecánica respiratoria. Evolucionó al alta con recuperación completa.

Paciente masculino de 39 años que consulta por disartria, constatándose púrpura y anemia hemolítica microangiopática en el laboratorio y fallo renal; se realizan 6 sesiones de plasmaféresis. El paciente obitó por shock séptico a foco pulmonar.

Servicio de Clínica Médica, Hospital Escuela "J. F. de San Martín"
María Pepermans, Mendoza 2260. CP 3400. Corrientes.Capital.
E-mail: mariapep23@hotmail.com

Tabla 1. Características epidemiológicas, manifestaciones clínicas, laboratorio y tratamientos recibidos en los pacientes con PTT.

Pacientes	1	2	3	4	5	6
Edad	53	41	39	49	29	17
Sexo	F	M	M	M	F	F
Antecedentes relevantes	ninguno	ninguno	ninguno	Hipertensión arterial	ninguno	ninguno
Trombocitopenia	+	+	+	+	+	+
Anemia hemolítica microangiopática	+	+	+	+	+	+
Manifestaciones neurológicas	+	+	+	+	-	+
Ictericia	-	-	-	+	+	+
Insuficiencia renal	-	-	+	-	-	+
Fiebre	+	-	-	-	-	+
Plaquetas/mm ³	20000	10000	20000	20000	35000	30000
Hto (%)	18	24	25	22	22	25
Esquistocitos	+	+	+	+	+	+
Fibrinógeno (mg/dl)	300	(...)	240	(...)	200	(...)
Creatinina (mg/dl)	0,79	0,94	2,79	1,13	0,62	1,51
LDH (U/l)	646	2655	1063	2845	2144	1516
Plasmaféresis	+	+	+	+	+	+
Corticoides	+	+	+	+	+	+
Rituximab	-	-	-	-	+	-
Vincristina	-	-	-	-	-	+
ARM	-	+	+	-	-	+
Recuperación completa	+	+	-	-	+	-
Fallecimiento	-	-	+	+	-	+

(-) negativo; (+) positivo; (...) no se realizó el estudio.

Un hombre de 49 años hipertenso, tratado con benazepril 5 mg ingresó por convulsiones, disartria, hemiparesia derecha e ictericia de 15 días de evolución, presentó en el laboratorio anemia hemolítica microangiopática, realizándose 2 sesiones de plasmaféresis y produciéndose el óbito por hemorragia digestiva alta.

Mujer de 29 años, que consultó por ictericia, púrpura y parestesias en hemicuerpo derecho, presentó anemia hemolítica y plaquetopenia importante, evolucionó sin fallo renal, recibió 5 sesiones de plasmaféresis, fue dada de alta y posteriormente recibió rituximab 375mg/m²/semana durante 4 semanas.

Paciente de sexo femenino de 17 años que consultó por un cuadro de 48 hs de evolución de hemiparesia derecha, disartria, confusión y sensorio alternante que evolucionó con plaquetopenia y anemia hemolítica microangiopática, interpretándose como PTT; durante la internación presentó pancreatitis aguda edematosa, recibió 10 sesiones de plas-

maféresis. Presentó además como complicación insuficiencia respiratoria secundaria a excesiva transfusión de plasma fresco y evolucionó con reiteradas recaídas, por lo que recibió vincristina, produciéndose el óbito luego de 3 meses del inicio del cuadro por sepsis a foco endovascular. La Tabla 1 muestra las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y tratamientos recibidos en los pacientes.

En cuanto al tratamiento, los 6 pacientes recibieron plasmaféresis, con importantes variaciones en los resultados de cada uno. En un paciente se inició plasmaféresis dentro de las 24 hs de instalado el cuadro; en los restantes, el heterogéneo cuadro clínico y demora en la consulta y/o derivación provocaron retraso en el comienzo de la plasmaféresis. Se observaron diferencias significativas en el número de intercambios, recuento plaquetario y nivel de LDH al finalizar la plasmaféresis en cada paciente (Tabla 2). Todos los pacientes recibieron corticoides 1mg/kg/día y 3 pacientes recibieron 10 mg/día de ácido fólico. Ningún paciente cumplió criterios

de enfermedad refractaria (recuento plaquetario $< 150000/\text{mm}^3$ y aumento de LDH luego de la séptima sesión), un paciente recayó 2 meses después de la última plasmaféresis, por lo que recibió vincristina y una paciente recibió rituximab como profilaxis.

Cuatro pacientes debieron ser transfundidos con concentrados de glóbulos rojos en repetidas ocasiones, 3 fueron asistidos con ventilación mecánica, ninguno requirió hemodiálisis. Otros tratamientos de sostén incluyeron drogas inotrópicas en 3 pacientes.

Las interurrencias observadas en estos pacientes fueron: sepsis por catéter (2 pacientes), neumonía asociada al respirador (2 pacientes), hemorragias (1 paciente), 3 pacientes retomaron su vida habitual y 3 pacientes fallecieron en UTI. El promedio de duración de internación osciló entre 4 a 60 días.

DISCUSIÓN

La PTT es una microangiopatía trombótica caracterizada por desórdenes oclusivos de la microvasculatura sistémica o intrarrenal, caracterizados por agregación plaquetaria, trombocitopenia e injuria mecánica de los glóbulos rojos. En la PTT la isquemia se produce fundamentalmente a nivel cerebral debido a la presencia de trombos hialinos en la circulación microvascular sin reacción inflamatoria, a diferencia del síndrome urémico hemolítico (SUH) que lo hace con preferencia en la circulación renal.²

Existen numerosas causas que pueden desencadenar esta entidad, enumerándose a las formas idiopáticas (adquirida), familiares (congénita), infecciosas (HIV, HBV, HCV, CMV), embarazo, puerperio, enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, esclerodermia, síndrome de Sjögren), neoplasias, enfermedad de Crohn, trasplante de médula ósea y otros órganos, drogas (ticlopidina³, clopidogrel, estatinas, estrógenos, quinidina, ciclosporina, ácido zoledrónico, cisplatino, mitomicina C).⁴

La PTT afecta a ambos sexos y a cualquier edad, aunque es más frecuente en mujeres en edad fértil, presentado una incidencia anual de 4 a 11 casos por millón de habitantes en EE.UU.,⁵ con tendencia creciente dadas las altas cifras de infectados por HIV y transplantedados. En pacientes con HIV se presenta con una incidencia que varía desde el 0,3 al 7%. La mortalidad sin tratamiento es cercana al 90%, y se reduce al 20% con plasmaféresis, la cual debe ser indicada en forma precoz, dado que la mayoría de las muertes ocurren dentro de las primeras 48 hs.

Clínicamente se presenta con púrpura y la pentada típica dada por trombocitopenia, anemia hemolítica microan-

Tabla 2. Características de la plasmaféresis de los 6 pacientes con PTT

Pacientes	1	2	3	4	5	6
Infusión de PFC antes o durante el período (*)	+	+	+	-	-	+
Inicio dentro de las 24 hs del diagnóstico	-	+	-	-	-	-
Número de intercambios	5	30	6	2	5	10
Recuento plaquetario al finalizar	165000	187000	10000	20000	200000	5000
LDH al finalizar	104	424	632	2845	456	1345

(*) PFC: plasma fresco congelado.

giopática, fallo renal, fiebre y manifestaciones neurológicas (convulsiones, afasia, cefalea, parestesias, disartria, hemiplejía, parálisis facial central). La anemia hemolítica microangiopática está dada por la presencia de esquistocitos en sangre periférica, aumento de bilirrubina indirecta y LDH, Coombs negativa y pruebas de coagulación normales, con mínima activación del sistema de coagulación y aumento de megacariocitos en médula ósea.

Dentro de los factores de mal pronóstico se incluyen: hemoglobina $< 5,9\text{g/l}$, glóbulos blancos $> 15.000/\text{mm}^3$, creatinina $> 4,5\text{mg}\%$, presión arterial media $< 100\text{mmHg}$, LDH $> 2.810\text{U/l}$, edad avanzada, recaídas, presencia de factores desencadenantes y presentación con la pentada clínica.

La enzima ADAMTS 13 (desintegrina y metaloproteasa con trombospondina tipo 1, dominio 13) es una metaloproteasa dependiente de zinc y cobre que cliva el factor de von Willebrand, inhibiendo así la adhesión y agregación plaquetaria, el dosaje en sangre periférica para determinar su déficit es la forma actualmente aceptada, en ausencia de causas secundarias o sistémicas, para determinar si el origen de la PTT es familiar (congénito).

Muchas enfermedades pueden simular PTT, entre ellas se encuentran el SUH, vasculitis sistémicas, sepsis, eclampsia y enfermedades oncológicas, generalmente por el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID).⁶

La sospecha de PTT debe promover una conducta médica activa inmediata, dada la alta mortalidad sin tratamiento. La infusión de plasma fresco aporta la enzima ADAMTS 13, manteniéndose activa en plasma durante 48 hs, mientras que la plasmaféresis remueve múltiplos del factor de von Willebrand, agentes que estimulan la secreción de este factor y anticuerpos contra la proteasa del clivaje, por lo que su inicio debe ser tan pronto como fuera posible y realizarla diariamente hasta la remisión⁷⁻⁸: recuento plaquetario $> 100.000/\text{mm}^3$ y normalización de LDH (siendo éste el mejor marcador predictivo de respuesta, con una sensibilidad del 96% y especificidad del 83%).⁹ Simultáneamente deben administrarse corticoides y antiagregantes (aspirina, ticlo-

pidina o dipiridamol) ya que disminuyen la mortalidad y el riesgo de recaídas. La profilaxis con rituximab es asociada a la desaparición de anticuerpos anti-ADAMTS 13 y a una recuperación progresiva de la actividad de la proteasa, permitiendo a los pacientes mantenerse libres de enfermedad por más de 2 años.¹⁰⁻¹¹⁻¹²

Esta enfermedad puede evolucionar con recaídas o recurrencias, con elevación de LDH y caída del recuento plaquetario, por lo que la plasmaféresis debe ser reiniciada, reportándose el uso de vincristina, ciclofosfamida, ciclosporina, rituximab y en algunos casos esplenectomía.¹³

La plasmaféresis presenta una incidencia de complicaciones¹⁴ cercana al 10%, tales como la hipocalcemia, hipokalemia, hipovolemia, hipotensión arterial, reacciones anafilácticas, coagulopatías, infecciones, trombosis y neumotórax por catéter, insuficiencia respiratoria, presentando éste último una incidencia de 1 cada 5.000 plasmaféresis con una mortalidad del 5-10%, con requerimiento de oxigenoterapia en el 100% y de ARM en el 72% de los casos.

La plasmaféresis constituye un importante avance en el tratamiento de esta enfermedad: debe hacerse especial hincapié en la importancia de la precocidad de su implementación a fin de reducir la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joel L. Moake, MD. Thrombotic microangiopathies. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:589-599.
2. Neelam T. Shah, MD. Controversies in differentiating thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *The Mount Sinai Journal of Medicine.* 2003;70:344-350.
3. Nasser N. Ticlopidine associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Heart Dis.* 2001; 3:221-223.
4. Sebastian A. Mayer. MD. Thrombotic microangiopathy. *The Mount Sinai Journal of Medicine.* 2005;72:166-175.
5. James N. George, MD. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2006;352:1927-1935.
6. Barrientos G. Microangiopatía trombótica en adultos. *Medicina (Buenos Aires).* 2006; 66:289-295.
7. Avisley C. Nicholson. Functional evolution of ADAMTS genes: evidence from analyses of phylogeny and gene organization. *BMC Evolutionary Biology.* 2005;5:1-13.
8. X. Long Zheng. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS 13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;103:4043-4049.
9. Haas M. The LDH ratio as a marker for response to plasma exchange HUS/TTP of the adult. *Clin Nephrol.* 2002;57:414-420.
10. Galbusera M. Rituximab prevents recurrence of thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Blood.* 2005;106:925-928.
11. Jin M., Casper T. C. Relationship between ADAMTS 13 activity in clinical remission and the risk of TTP relapse. *Br. J. Haematol.* 2008. may; 141 (5): 651-658.
12. Mannucci P. M., Peyvandia F. TTP and ADAMTS 13: When in testing appropriate? *Hematology Am. Soc. hematol. Educ. program.* 2007; 2007: 121-6
13. Johanna A. Kremer Hovinga. Splenectomy in relapsing and plasma refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2004;89:320-324.
14. Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura- hemolytic uremic syndrome. *Transfusion.* 2006;46:154-156.