

Púrpura trombótica trombocitopénica Un diagnóstico raro con alta mortalidad

Thrombotic thrombocytopenic purpura A rare diagnosis with high mortality

ANDRÉS FELIPE DUEÑAS-QUINTERO, FABIO ANDRÉS DE ORO-VERGARA • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2896>

Resumen

Se presenta el caso de un paciente adulto masculino de raza negra que debuta con microangiopatía trombótica severa por compromiso multiorgánico, realizándose diagnóstico de púrpura trombótica trombocitopénica idiopática de difícil tratamiento debido a refractariedad a recambios plasmáticos, requirió el uso de tratamientos adicionales como rituximab y N-Acetil cisteína. El paciente presentó desenlace favorable y se recalca la importancia del reconocimiento precoz de la entidad para un inicio de tratamiento temprano el cual demuestra disminución importante de la mortalidad. (*Acta Med Colomb 2022; 48 (suplemento)*). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2896>.

Palabras clave: *púrpura trombótica trombocitopénica, micronangiopatía trombótica.*

Abstract

We present the case of a black adult male who debuted with severe thrombotic microangiopathy due to multiple organ dysfunction and was diagnosed with difficult-to-treat idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura due to its resistance to plasma exchange. He required additional treatment including rituximab and N-acetylcysteine. The patient had a favorable outcome, and we emphasize the importance of recognizing the condition early in order to begin treatment early, which significantly reduces mortality. (*Acta Med Colomb 2022; 48 (suplemento)*). DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2896>.

Keywords: *thrombotic thrombocytopenic purpura, thrombotic microangiopathy.*

Dres. Andrés Felipe Dueñas-Quintero, Fabio Andrés De Oro-Vergara: Residentes Tercer año Programa Medicina Interna Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, D.C. (Colombia). Correspondencia: Andrés Felipe Dueñas-Quintero. Bogotá, D.C. (Colombia). E-Mail: duenasandres86@gmail.com
Recibido: 13/X/2022 Aceptado: 16/XI/2022

Introducción

La púrpura trombótica trombocitopénica idiopática (PTTi) es una enfermedad rara y con una mortalidad aproximada de 90% sin tratamiento oportuno, se caracteriza por oclusión de la microcirculación secundaria a la aglomeración plaquetaria que genera anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e isquemia de órganos, especialmente cerebro, riñón, corazón y tracto gastrointestinal (1). Las primeras descripciones de la enfermedad fueron realizadas en 1924 por Eli Moschcowitz, por lo cual esta entidad también se conoce como enfermedad de Moschcowitz (2).

La incidencia de PTTi es de dos casos por millón de habitantes año con pico de edad entre la tercera y quinta década con predilección por sexo femenino con una razón 3.5:1, fisiopatológicamente se caracteriza por un déficit adquirido severo de ADAMST 13 (desintegrina y metaloproteasa con repeticiones de trombospondina tipo 1, miembro 13), debido a autoanticuerpos, la función de esta proteína es escindir los multímeros de Factor de Von Willebrand (FvW) para evitar la agregación plaquetaria (3-4).

En Colombia no existen datos exactos de la prevalencia de la enfermedad debido al difícil diagnóstico y subregistro.

En este artículo se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de PTTi diagnosticado y tratado en una institución de cuarto nivel en la ciudad de Bogotá, quien presentó compromiso orgánico severo y refractariedad al manejo con plasmaféresis requiriendo de terapias adicionales con un desenlace favorable.

Presentación del caso

Masculino de 36 años de edad, raza negra, sin antecedentes personales ni familiares de importancia con ocupación transportador de carga, quien ingresa por clínica de siete días que inicia con malestar generalizado asociado a cefalea holocraneana tipo presión con patrón intermitente de intensidad leve a moderada no irradiada, al día cinco de enfermedad presenta deposiciones líquidas no disintéricas, ictericia y coluria; al día siete por persistencia de sintomatología acude a valoración ambulatoria, durante la espera presenta episodio convulsivo tonicoclónicas generalizado con relajación de

esfínter vesical, 10 días antes del inicio de la enfermedad viajó a zona tropical (Tolú y Coveñas); al ingreso a nuestra institución se encontraba taquicárdico, desorientado en tiempo, escleras ictéricas, múltiples petequias conjuntivales en rostro y paladar duro y hematomas en bordes laterales de la lengua, sin focalización neurológica u otras alteraciones.

Los paraclínicos de ingreso evidenciaron anemia de volúmenes normales, trombocitopenia severa, creatinina elevada, frotis de sangre periférica con esquistocitos moderados, reticulocitos de 9%, Coombs directo negativo, LDH elevada, gota gruesa negativa, IgM leptospira negativa y coproscópico inflamatorio sin parásitos (Tabla 1); tomografía cerebral simple sin hallazgos anormales, ante estos hallazgos de anemia hemolítica microangiopática por la presencia de esquistocitos, trombocitopenia y lesión renal se consideró microangiopatía trombótica (MAT) que podía estar en relación con síndrome hemolítico urémico (SHU) dado la exposición epidemiológica y los síntomas gastrointestinales; sin embargo, llamaba la atención la severidad de la trombocitopenia y el compromiso neurológico que no es típico del SHU; se realizó cálculo de PLASMIC score con resultado de siete puntos, considerando alta probabilidad de PTT, se inició metilprednisolona en bolo previa desparasitación, transfusión de concentrado único de plaquetas y plasma fresco congelado 15 mL/kg, solicitud de ADAMTS 13 y paraclínicos adicionales para descartar otras causas de MAT (perfil coagulación intravascular, pcr múltiple panel gastrointestinal, perfil autoinmune y microaglutinación leptospira); así mismo, concepto por nefrología para inicio de recambio plasmático.

El paciente presenta deterioro dado por convulsiones tónico-clónicas repetidas y falla respiratoria con requerimiento de intubación orotraqueal, es trasladado a unidad de cuidados intensivos donde se inicia recambio plasmático, inicialmente planteado para 10 sesiones y prednisolona 1 mg/kg, reporte de ADAMTS13 a los siete días de ingreso con reporte de actividad de 0%, durante la estancia en UCI presentó mejoría de la falla respiratoria, logrando extubación exitosa pero persistía con anemia y trombocitopenia severa con requerimiento transfusional.

En el día 10 de estancia presenta nueva convulsión tónico-clónica, anemia leve, trombocitopenia severa y LDH elevada, se consideró PTT refractaria y se consideró en junta multidisciplinaria (medicina interna, nefrología y hematología) recambio plasmático cada 12 horas y N-acetilcisteína 150 mg/kg en infusión de 17 horas, a pesar de presentar mejoría neurológica persistía con marcadores de hemólisis y trombocitopenia activos se consideró tratamiento con rituximab 375 mg/m² semanal por cuatro semanas, el paciente recibió dos dosis intra hospitalarias con evolución favorable sin nuevos episodios convulsivos mejoría de la anemia y trombocitopenia, egresa al día 28 de hospitalización sin secuelas neurológicas y en el seguimiento ambulatorio por hematología no ha presentado eventos trombóticos y continua con niveles seguros de plaquetas.

Discusión

La PTT es una enfermedad considerada como enfermedad huérfana dado su baja prevalencia, pero con una gran mor-

Tabla 1: Paraclínicos durante el ingreso y hospitalización.

Paraclínico	Ingreso	Día 3	Día 10	Día 28
Hemoglobina g/dL	7.3	5.2	6.7	14.1
Plaquetas x mL	10 000	8000	25 000	132 000
Frotis sangre periférica	Esquistocitos ++ policromatofila		Esquistocitos +	
LDH u/L	2250		1800	165
Coombs directo	negativo			
Reticulocitos	9%			
Bilirrubina total mg/dL	6.1		3.5	
Bilirrubina indirecta mg/dL	5.14		2.8	
Bilirrubina directa mg/dL	1.05		0.7	
Gota gruesa	negativa			
PT segundos	13.4			
PTT segundos	25			
INR	1.2			
IgM leptospira	negativa			
Micro aglutinación leptospira		negativa		
Creatinina mg/dL	1.5	1.8	1.3	0.97
Toxina Shiga		negativa		
ALT u/L	99		45	32
AST u/L	62		22	19
ANAS		Negativos		

talidad, el presente caso plantea un reto diagnóstico, si bien el enfoque inicial indicaba una sospecha de microangiopatía trombótica, esta entidad tiene múltiples etiologías las cuales pueden ser primarias (síndrome urémico hemolítico, PTT y el síndrome urémico hemolítico atípico) y secundarias (síndrome de hells, sepsis, cid, síndrome antifosfolípido) con distintos grados de complejidad, es por eso la importancia del reconocimiento de patrones típicos de cada entidad para realizar un abordaje diagnóstico y tratamiento precoz que impacta principalmente en la mortalidad (5).

Dada la aparición de diarrea y viaje a zona tropical se consideró inicialmente un SHU, pero el nivel de trombocitopenia y convulsiones era más característico de PTT, cuya confirmación diagnóstica se base en los niveles de actividad del ADAMTS13 con la limitante del tiempo de procesamiento de la prueba, por lo cual se recurrió a una herramienta de predicción de deficiencia de ADAMTS13 llamada PLASMIC score puntaje de corte mayor a cuatro puntos aumenta la probabilidad de déficit severo ADAMTS13 (6-7). En nuestro caso presentó un puntaje de siete por lo que se actuó de inmediato con un tratamiento agresivo con inmunosupresión y transfusión de plasma fresco congelado para reponer el déficit de ADAMTS13 mientras se iniciaba el recambio plasmático.

Una vez realizado los recambios plasmáticos el paciente persistía con marcadores de hemólisis y trombocitopenia y daño de órgano blanco (convulsiones) se consideró PTT refractaria definida como persistencia de trombocitopenia menor a 150 000, hemólisis activa o deterioro clínico (8) ante esta situación se decide aumentó de la frecuencia de los recambios plasmáticos y adición de n acetilcisteína en infusión sustentada en la capacidad de este antioxidante de degradar los multímeros de mucina de igual forma degrada los multímeros de FvW cuya estructura es similar a la mucina rompiendo sus puentes disulfuro, el tratamiento ha demostrado eficacia en combinación con esteroide y recambio plasmático en PTT refractarias, siendo una terapia de bajo costo y bien tolerado por los paciente, no se tiene una dosis estándar para el mantenimiento, pero en varios de reportes de casos de la literatura la dosis de 75 mg/kg a infundir en 8 horas ha demostrado una buena respuesta (9-10.)

Teniendo en cuenta que la PTT adquirida es una enfermedad con un componente autoinmune se ha planteado el uso de rituximab que es un anticuerpo monoclonal que actúa contra el receptor CD20, disminuyendo la capacidad de producción anticuerpos, desde el 2002 viene utilizando el rituximab cen reporte de casos de PTT refractaria con resultados buenos en mejoría la hemólisis y la trombocitopenia como se presentó en nuestro caso (11-12).

Actualmente se dispone de un nanoanticuerpo dirigido contra el dominio A1 de los multímeros de FvW impidiendo así la adhesión plaquetaria- un estudio reciente comparo caplacizumab vs placebo y se demostró que caplcizumab presenta normalización más rápida del conteo de plaquetas, menor incidencia del desenlace compuesto de muerte rela-

cionada a PTT, recurrencia de la enfermedad o desarrollo de eventos trombóticos durante el periodo de tratamiento (13). Al momento de diagnóstico y tratamiento de nuestro paciente no se disponía del medicamento en el país, pero ahora se tiene una nueva herramienta útil para desenlaces adversos en este tipo de pacientes.

Conclusiones

Con la presentación de este caso resaltamos la importancia del abordaje basado en diagnósticos diferenciales por parte del médico internista, lo cual se traduce en la optimización de la estrategia diagnóstica y uso racional de recursos, que de manera puntual tuvo un impacto positivo en el pronóstico y sobrevida de un paciente con una patología poco frecuente y con alta carga de mortalidad, así mismo dando paso a el uso de terapias complementarias de segunda línea como opciones terapéuticas basadas en una interpretación adecuada del sustrato fisiopatológico de la enfermedad, la cual refuerza lo encontrado en experiencias previamente reportadas en la literatura.

Referencias

1. Kremer Hovinga, J., Coppo, P., Lämmle, B. et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3, 17020.
2. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Path Soc* 1924;24:21-24
3. Mariotte, E. et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 2016; 3, e237–e245().
4. Bhandari S, Kumar R. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):e23.
5. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Feb 7;13(2):300-317.
6. Jamme M, Rondeau E. The PLASMIC score for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Haematol*. 2017 Apr;4(4):e148-e149.
7. Li A, Khalighi PR, Wu Q, Garcia DA. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost*. 2018 Jan;16(1):164-169.
8. Han-Mou Tsai. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Hemolytic-Uremic Syndrome, and Related Disorders. Chapter 52. Wintrobe's Clinical Hematology, 12th Edition.
9. Chen J, Reheman A, Gushiken FC, et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest*. 2011;121(2):593-603.
10. Tersteeg C, Roodt J, Van Rensburg WJ, Dekimpe C, Vandeputte N, Pareyn I, Vandenbulcke A, Plaimauer B, Lamprecht S, Deckmyn H, Lopez JA, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K. N-acetylcysteine in preclinical mouse and baboon models of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017 Feb 23;129(8):1030-1038.
11. Froissart, A. et al. Efficacy and safety of first-line rituximab in severe, acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with a suboptimal response to plasma exchange. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *Crit. Care Med*. 2012; 40, 104–111.
12. Cuker, A. Adjuvant rituximab to prevent TTP relapse. *Blood* 2016; 127, 2952–2953.
13. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, Metjian A, de la Rubia J, Pavenski K, Callewaert F, Biswas D, De Winter H, Zeldin RK. HERCULES Investigators. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):335-346.

