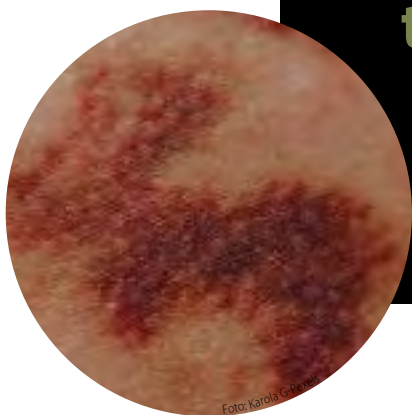


Púrpura trombocitopénica trombótica refractaria a tratamiento: reporte de caso

Victoria Urbina Castillo^{a,‡,*}, Luisa Guadalupe Cantú Velázquez^{a,§},
Dayana Alexandra Alcantar Martínez^{a,¶}, Arturo Martínez Velázquez^{b,¶}



Resumen

La púrpura trombocitopénica refractaria se caracteriza por una disminución persistente o transitoria del recuento plaquetario, lo que conlleva un aumento en el riesgo de sangrados, dependiendo del grado de trombocitopenia. Esta condición es el resultado de un desequilibrio entre la producción de plaquetas por los megacariocitos y su acelerada destrucción. Además, la producción plaquetaria se ve afectada por dos mecanismos principales: 1) destrucción intramedular de plaquetas cubiertas con anticuerpos por parte de los macrófagos y 2) inhibición de la megacariopoyesis. La forma crónica de la enfermedad se define por una duración superior a los seis meses y, aunque pueden ocurrir remisiones espontáneas, estas son poco frecuentes. El presente trabajo tiene como

objetivo revisar los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas y las opciones terapéuticas disponibles, en relación con el manejo de una paciente de 42 años diagnosticada con esta enfermedad.

Palabras clave: Púrpura trombocitopénica; ADAMTS13; plasmáferesis; plaquetas; rituximab.

Refractory Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Case Report

Abstract

Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura is characterized by a persistent or passing decrease in platelet count, which increases the risk of bleeding depending on the degree of thrombocytopenia. This condition results from an imbalance between megakaryocyte platelet production and their accelerated destruction. Additionally, platelet production is affected by two main mechanisms: 1) intramedullary destruction of antibody-coated platelets by macrophages and 2) inhibition of megakaryopoiesis. The chronic form of the disease can be described as lasting longer than six months, and while spontaneous remissions may occur, they are infrequent. This manuscript reviews the risk factors, clinical manifestations, and available treatment options for managing a 42-year-old patient diagnosed with this condition.

Keywords: Thrombocytopenic purpura; ADAMTS13; plasmapheresis; platelets; rituximab.

^aDepartamento de Medicina Interna, Médico Interno de Pregrado, Centro Médico Dalinde, Ciudad de México, México.

^bDepartamento de Hospitalización, Médico Adscrito, Centro Médico Dalinde, Ciudad de México, México.

ORCID ID:

[‡] <https://orcid.org/0009-0004-4278-0911>

[§] <https://orcid.org/0009-0000-1579-0111>

[¶] <https://orcid.org/0009-0005-8557-6694>

[¶] <https://orcid.org/0009-0006-1402-2835>

*Autora para correspondencia: Victoria Urbina Castillo

Correo electrónico: urbina.victoria@hotmail.com

Recibido: 22-febrero-2025. Aceptado: 28-mayo-2025.

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica es un trastorno raro y potencialmente mortal, a nivel mundial, la incidencia se encuentra entre 1 en 165,000 habitantes¹, se considera que forma parte de las microangiopatías trombóticas como grupo de enfermedad homogénea caracterizada por trombosis intraluminal micro y macrovascular²; se caracteriza principalmente por la anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia y disfunción orgánica isquémica, la cual está asociada estrechamente a la deficiencia de ADAMTS13, siendo esta una desintegrina y metaloproteasa (*disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif* no. 13)³, cumpliendo la función de cortar los multímeros de factor de Von Willebrand de forma fisiológica³. La deficiencia funcional y severa de ADAMTS13 da como resultado la acumulación de multímeros ultra largo del factor de Von Willebrand, lo que lleva a un estado protrombótico y, por consiguiente, los síntomas².

Dicha púrpura puede presentarse aislada o congénita y, en el caso de la siguiente paciente, era una forma adquirida. El tratamiento principal se basa en corticosteroides, así como recambios plasmáticos; sin embargo, se expondrá un caso particularmente raro en el cual se presenta una paciente refractaria a tratamiento.

Este caso destaca la relevancia de un diagnóstico temprano de púrpura trombocitopénica trombótica y la necesidad de un tratamiento agresivo y oportuno para mejorar los desenlaces clínicos en pacientes con pronóstico reservado, así como en tratamiento refractario.

PRESENTACIÓN DE CASO

Mujer de 42 años que inició su padecimiento dos semanas previas a su ingreso con la aparición de equimosis asimétricas de color violáceo en los miembros pélvicos, sin trauma o causa aparente. Al día siguiente, las lesiones se diseminaron a los miembros torácicos y la cara, acompañadas de petequias, ictericia (++++), en escleras y fatiga. Consultó con un hematólogo, quien la refirió a urgencias para evaluación y hospitalización debido a la gravedad del cuadro.

Al ingreso, los estudios de laboratorio revelaron trombocitopenia severa (**tabla 1**), hemólisis (**tabla 2**) y un dímero D elevado (**tabla 3**).

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos, los anticuerpos anti-SM resultaron negativos (**tabla 4**). El frotis sanguíneo mostró esferocitos, anisocitosis, eliptocitos y esquistocitos, lo cual orientó hacia una trombocitopenia severa.

Dado el cuadro clínico y los hallazgos de laboratorio, se sospechó de un trastorno autoinmune y se inició tratamiento con dexametasona y rituximab a dosis de 375 mg por semana, sin mejoría. Ante la falta de respuesta clínica, se decidió su ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) debido a la inestabilidad hemodinámica.

En la UTI, se solicitó el estudio de ADAMTS13 (**tabla 5**), el cual mostró niveles por debajo de lo normal, así como hematuria franca y descenso de plaquetas, confirmando la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), lo que requirió iniciar tratamiento con plasmaféresis. Se colocó un catéter Mahurkar y se administraron 9 unidades de Octaplas semanalmente, con el objetivo de controlar los microtrombos y la trombocitopenia.

Después de 5 días de internamiento, se decide egresar al área de hospitalización. Días después presentó un nuevo descenso en el recuento plaquetario (**tabla 1**) y un aumento en la DHL (**tabla 2**), lo que sugirió que la enfermedad se estaba comportando de manera refractaria. Por ello, fue reingresada a la UTI. En este nuevo ingreso, se iniciaron recambios plasmáticos adicionales y se comenzó con ciclofosfamida 1 gr/m² como segundo inmunosupresor, dado que el tratamiento previo con rituximab no había sido efectivo.

Se consideraron opciones adicionales como el uso de caplacizumab (anti-VWF) o una posible esplenectomía, en caso de que la enfermedad siguiera sin responder. En su tercer día de tratamiento con ciclofosfamida, la paciente presentó una disminución en las plaquetas y la hemoglobina, lo cual se atribuyó a la toxicidad por la dosis alta de ciclofosfamida.

Al observar una ligera mejoría en los valores de laboratorio, se decidió su egreso a hospitalización para continuar con el manejo farmacológico. Sin

Tabla 1. Biometría hemática

Examen	Ingreso	Posterior a tratamiento farmacológico	Posterior a recambios plasmáticos	Valor de referencia*
Leucocitos	8.122	6.616	7.361	3.5 - 10.3 x10 ³ /μL
Eritrocitos	3.25	3.17	3.38	4.2 - 5.4 (♀) x10 ⁶ /μL
Hemoglobina	10.13	10.24	9.57	12.6 - 16.6 g/dL
Hematocrito	27.55	29.94	28.72	37.8 - 49.8 %
VCM	84.79	94.46	84.88	80 - 100 fL
HCM	31.19	32.30	28.29	25 - 35 pg
RDW	15.52	13.13	12.47	11.5 - 14.5%
Plaquetas	6.37	45.36	265.70	150 - 450x10 ³ /μL
Neutrófilos	87.87	57.0	56.2	40 - 76%
Linfocitos totales	8.95	9.34	16.81	20 - 45%
Linfocitos absolutos	0.73	0.62	1.24	1.0 - 3.0x10 ³ /μL

*Valores de referencia basados en laboratorio de Centro Médico Dalinde.

Tabla 2. Pruebas de función hepática

Examen	Ingreso	Posterior a tratamiento farmacológico	Posterior a recambios plasmáticos	Valor de referencia*
ALT/TGP	99.77	-	-	7 - 34 U/L
AST/TGO	83.77	-	-	11- 34 U/L
Fosfatasa alcalina	71.39	-	-	46 - 122 U/L
LDH	809.41	381.36	219.39	125 - 220 U/L
Bilirrubina total	3.252	-	-	0.3 - 1.2 mg/dL
Bilirrubina directa	0.651	-	-	0.0 - 0.5 mg/dL
Bilirrubina indirecta	2.601	-	-	0.1 - 1.0 mg/dL

*Valores de referencia basados en laboratorio de Centro Médico Dalinde.

Tabla 3. Dímero D

Examen	Ingreso	Posterior a tratamiento farmacológico	Posterior a recambios plasmáticos	Valor de referencia*
Dímero D	1519	-	374	<500 ng/mL

*Valores de referencia basados en laboratorio de Centro Médico Dalinde.

Tabla 4. Pruebas inmunológicas

Examen	Ingreso	Posterior a tratamiento farmacológico	Posterior a recambios plasmáticos	Valor de referencia*
Ac anti SM	Negativo	-	-	Negativo
Ac anti DNA dc	Negativo	-	-	Negativo
Ac antinucleares	Positivo	Negativo	Negativo	Negativo
Coombs directo	Negativo	-	-	Negativo
Ac anti VIH-1/2	No reactivo	-	-	No reactivo
Anti hepatitis C	No reactivo	-	-	No reactivo
Ag superficie HEP B	No reactivo	-	-	No reactivo
Anti hepatitis A IgM	No reactivo	-	-	No reactivo

*Valores de referencia basados en laboratorio de Centro Médico Dalinde.

Tabla 5. ADAMTS13

Examen	Ingreso	Posterior a tratamiento farmacológico	Posterior a recambios plasmáticos	Valor de referencia*
ADAMTS13	0.03	0.05	0.69	> 0.68 - 1.63 UI/mL

*Valores de referencia basados en laboratorio de Centro Médico Dalinde.

Cuando la actividad de la ADAMTS13 está disminuida, los UVLWF persisten en la circulación, estos se unen a las plaquetas mediante el complejo glicoproteico GPIb-V-IX, lo cual promueve la agregación y por consiguiente la formación de los microtrombos, los cuales al desprenderse provocan isquemia del tejido secundaria a daño micro y macrovascular.

embargo, al no haber una evolución favorable, la paciente fue reingresada a la UTI para continuar con los recambios plasmáticos y ajustar el tratamiento.

Después de 5 días del tratamiento con ciclofosfamida y 20 recambios plasmáticos en total, presentó evolución favorable, con elevación plaquetaria, persistencia de anemia microcítica hipocrómica grado II (OMS) (tabla 1) y disminución de DHL (tabla 2) y un aumento en ADAMTS13 (tabla 5), por lo que se decidió su egreso a domicilio con vigilancia estrecha y Meticorten (Prednisona) 5 mg.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE CASO

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una enfermedad descrita por primera vez en 1924 por el doctor Eli Moschowitz, se considera una de las microangiopatías trombóticas (MAT), las cuales son formas de presentación caracterizadas por la presencia de anemia hemolítica microangiopática no inmune y trombocitopenia⁴. Las entidades en las que se dividen las microangiopatías son diversas, por ejemplo, se puede presentar como síndrome urémico casi en el total de la población pediátrica cuya etiología es por *Escherichia coli* asociada a toxina Shiga; sin embargo,^{3,4} su presentación clínica se centra en el daño renal, puede casi excluirse de

la PTT porque esta última solo se presenta en el 10% de la población pediátrica³, cuya fisiopatología consiste principalmente en la deficiencia de la metaloproteasa ADAMTS 13 (a *disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13*)³, la cual se encuentra en el cromosoma 9q34, que codifica una proteína multidominio de 1,427 aminoácidos, la principal fuente de esta son las células endoteliales y las células hepáticas, tal desintegrina y metaloproteasa participa en la regulación del factor de Von Willebrand, el cual es su sustrato principal, la actividad enzimática consiste principalmente en la interacción con los multímeros ultralargos del factor Von Willebrand del endotelio vascular (ULVWF)^{3,4}.

Cuando la actividad de la ADAMTS13 está disminuida, los UVLWF persisten en la circulación⁵, estos se unen a las plaquetas mediante el complejo glicoproteico GPIb-V-IX, lo cual promueve la agregación y por consiguiente la formación de los microtrombos, los cuales al desprenderse provocan isquemia del tejido secundaria a daño micro y macrovascular^{2,5}.

Se puede entender que la PTT aparece cuando el sistema inmunológico empieza a producir anticuerpos que bloquean la actividad de la ADAMTS13 hasta el punto de llegar a menor al 10%, que es cuando se considera que inicia a causar síntomas⁴.

Clásicamente, se diagnosticaba al PTT con los siguientes signos y síntomas: fiebre, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, déficits neurológicos e insuficiencia renal² conocida como la “pentada clásica”; sin embargo, al paso de los años y los nuevos descubrimientos se sabe que solo teniendo trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, sin otros datos clínicos o referidos por el paciente, es suficiente para hacer diagnóstico diferencial con PTT⁶, se ha encontrado a lo largo de diferentes estudios de cohorte que menos del 10% de los pacientes con PTT presentan la pentada

clásica de dicha enfermedad, de hecho la presentación clínica puede ser sumamente heterogénea y se necesita tener alta sospecha de PTT para poder realizar estudios correspondientes para descartar o confirmar la existencia de esta enfermedad^{2,6}. Cabe mencionar que la mayoría de las veces es diagnóstico por descarte, por lo que se tienen que realizar estudios de extensión para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis C, brucella, tuberculosis, autoinmunes tales como: lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, artritis reumatoide, neoplasias como leucemia linfocítica crónica, linfoma, cáncer de pulmón, entre otros^{8,9}.

En estudios paraclínicos se presenta con trombocitopenia $<30 \times 10^9$, anemia hemolítica microangiopática y a menudo con esquistocitos en frotis sanguíneo periférico¹⁰, se menciona disminución de haptoglobina en rangos indetectables, aumento de reticulocitos con índice reticulocitario >2 , aumento de bilirrubina de predominio indirecta y aumento de lactato deshidrogenasa (LDH)^{4,10}, siendo este último como marcador de destrucción eritrocitaria e isquemia orgánica¹⁰.

La presentación clínica de microtrombosis es de características variables y, dependiendo de cada paciente, las manifestaciones pueden ser leves moderadas o graves^{2,8}; se menciona que más del 60% de los pacientes debutan con manifestaciones neurológicas de características heterogéneas y con un rango muy amplio de gravedad, presentándose como confusión leve o alteraciones sensoriales, incluso con evento vascular cerebral (EVC)^{8,10}, convulsiones y posible coma¹⁰. La isquemia gastrointestinal está presente en hasta el 35% de los pacientes, presentándose como abdomen agudo, náuseas y diarrea¹⁰. Evidencia menciona que la isquemia miocárdica puede estar presente hasta en un 25% de los pacientes con PTT con datos clínicos y laboratorios tales como: alteraciones electrocardiográficas con elevación del segmento ST, datos de congestión cardiaca, insuficiencia cardiaca y aumento de biomarcadores cardíacos (troponina i, troponina I ultrasensible)¹⁰. La lesión renal no es ajena a la PTT, ya que por la naturaleza trombótica el riñón es proclive a tener daño estructural. La presentación hematuria-proteinuria es la más común de todas las manifestaciones renales^{4,8}.

La presentación clínica de microtrombosis es de características variables y las manifestaciones pueden ser leves moderadas o graves; se menciona que más del 60% de los pacientes debutan con manifestaciones neurológicas de características heterogéneas y con un rango muy amplio de gravedad, presentándose como confusión leve o alteraciones sensoriales, incluso con EVC, convulsiones y posible coma.

Para valorar la actividad de la proteína ADAMTS13 se han desarrollado distintos tipos de estudios; sin embargo, recientemente se ha descrito que los inmunoensayos con quimioluminiscencia han reducido drásticamente tiempo de resultado siendo este hasta de 30 minutos⁵; adicional a esto, estudios de actividad de ADAMTS13 semicuantitativa ha dado resultados de identificación del déficit proteico de hasta $<10\%$ ^{5,8}. Dentro de las múltiples causas de déficit de ADAMTS13 existen los autoanticuerpos predominantemente de origen IgG; esto sirve para diferenciar entre PTT idiopática contra PTT secundaria, utilizándose ELISA⁸.

Se aconseja realizar estudios de actividad proteica, siendo estos los más rápidos, novedosos y con identificación de hasta $<10\%$ de función proteica⁵.

La PTT es de las pocas urgencias hematológicas descritas, por lo que el tratamiento tiene que ser rápido y efectivo, ya que retrasos en diagnóstico y tratamiento tienen peor pronóstico con mayor morbimortalidad¹⁰. En caso de sospechar microangiopatía trombótica, se deben obtener muestras de sangre para estudios de actividad de ADAMTS13¹⁰.

El tratamiento de primera línea, y prácticamente el pilar, es el recambio plasmático con plasma fresco congelado, siendo este causal de mejoría de niveles plasmáticos de ADAMTS13 y removiendo autoanticuerpos de dicha proteína⁷.

Por otro lado, las complicaciones que tenemos que tomar en cuenta al tratar la púrpura trombocitopénica trombótica, son principalmente las

recaídas, ya que estas se presentan casi en el total de la población. La mayoría presenta al menos una recaída en el primer año postratamiento^{7,10}. En cuanto a las complicaciones orgánicas de la PTT son principalmente relacionadas con el daño en cada una de las manifestaciones, si no se trata oportunamente; por ejemplo, podemos encontrar insuficiencia renal condicionada a los microinfartos vasculares del glomérulo, infarto al miocardio, infarto cerebral, así como también formación de trombos en distintas localizaciones^{4,10}, mayormente en: corazón, cerebro, riñones, páncreas, bazo, y glándulas suprarrenales^{4,8,10}. Por último, si esta entidad no es tratada, se puede llegar hasta la muerte del individuo¹⁰.

CONCLUSIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica es una microangiopatía trombótica grave que requiere un diagnóstico y manejo oportuno para evitar complicaciones severas. El caso clínico presentado ilustra la complejidad del diagnóstico, dado que la paciente mostró un cuadro clínico fluctuante y una evolución refractaria a los tratamientos iniciales con dexametasona y rituximab. La identificación de niveles bajos de ADAMTS13 y la presencia de microtrombos fueron determinantes para confirmar el diagnóstico y guiar el tratamiento, que incluyó plasmaféresis y la introducción de ciclofosfamida como segunda línea terapéutica.

A pesar de la mejoría inicial, la paciente experimentó recaídas, lo que resalta la naturaleza recurrente de la PTT y la necesidad de un seguimiento riguroso. Este caso subraya la importancia de un enfoque multidisciplinario en el manejo de trastornos autoinmunes complejos y la necesidad de considerar nuevas estrategias terapéuticas, como el uso de caplacizumab, en casos refractarios. La atención continua es esencial para prevenir complicaciones a largo plazo, incluyendo la insuficiencia orgánica y potencial mortalidad, que pueden derivarse de una falta de tratamiento oportuno.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer al Centro Médico Dalinde, por brindar su apoyo para la elaboración de este

reporte de caso; al Dr. José Rodolfo Briones Cerecero por permitirnos profundizar en el tema; y al Dr. Daniel Rueda Ojeda, residente del servicio de Terapia Intensiva, por apoyarnos en la elección de este caso. ●

REFERENCIAS

1. Orphanet. Púrpura trombótica trombocitopénica [Internet]. 2020 [citado 20 mayo 2024]. Disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease/detail/54057#menu>
2. Sánchez-Luceros A. Actualización en microangiopatías trombóticas. *Hematología*. 2015;19:51-8. Disponible en: <https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/10-vol%2019-extraordinario.pdf>
3. Marcone MI, Colitto L, Ottobre M, Nosetti A, Viviana A. Utilidad de la medición de actividad de ADAMTS13 a propósito de un caso de púrpura trombocitopénica trombótica. *Rev Bioquím Patol Clín (ByPC)*. 2023;87(3):45-51. Disponible en: <https://www.revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/245>
4. Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga LC, Pérez JC. Púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico. En: *Hematología. La sangre y sus enfermedades*. 4ª ed. McGraw-Hill Education; 2016. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=17328§ionid=121016105>
5. Lencinas G, Perés S, Aranda F, de Larrañaga G. ADAMTS-13: diagnóstico de laboratorio. *Hematología*. 2020;24(1):95-100. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/256>
6. Papakaonstantinou A, Kalmoukos P, Mpalaska A, Korovou EE, Gavriilaki E. ADAMTS 13 in the new era of TTP. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 26;25(15):80137. doi: 10.3390/ijms25158137
7. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020;18(10):2486-95. doi: 10.1111/jth.15006
8. Mingot-Castellano ME, Pascual-Izquierdo C, Gonzalez A, Viejo-Llorante A, Valcarcel-Ferreiras D, Sebastian E, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(12):630.e1-630.e14. doi: 10.1016/j.medcli.2021.03.040
9. Dimopoulos K, Tripodi A, Goetze JP. Laboratory investigation and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2023;60(8):625-39. doi: 10.1080/10408363.2023.2232039
10. Siniard RC, Gangaraju R, May JE, Marques MB. Challenges in the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(11):861-73. doi: 10.1080/10408363.2023.2232039