

HEMATOLOGÍA

PÚRPURA TROMBOCITOPENICA TROMBOTICA

(REPORTE DEL PRIMER CASO CLÍNICO EN COSTA RICA DONDE SE DEMUESTRA LA PRESENCIA DE INHIBIDORES DE ADAMTS 13)

Carlos Quiros Bonilla*
Mayela Aragón González**

SUMMARY

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). It is an acute and unpredictable onset pathology. It is more common in women in the third and fourth decades, possible even in postpartum. The diagnosis has always been difficult and the patient's condition quickly worsens. Clinical laboratory could simplify the task of differential diagnosis measuring ADAMTS 13 enzyme activity in a patient's plasma. Once enzyme decrease activity has been proven, the presence of inhibitors can be measured, which could establish whether we are in the face of an

autoimmune disorder. In the current work it is presented the first case in Costa Rica that manifest the presence of for ADAMTS 13 enzyme inhibitors as well as its subsequent clinical course.

INTRODUCCIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un trastorno plaquetario devastador, descrito por Moschowitz en 1925. Tiene una incidencia de 4 casos por millón de habitantes. Es de inicio

agudo e impredecible. Es más frecuente en mujeres en la tercera y cuarta décadas, pudiendo suceder en el postparto, sobre todo si se asocian trastornos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico. También ocurre en pacientes con infecciones virales previas y en carcinomas⁴. El parámetro hematológico más importante para el diagnóstico de PTT es la trombocitopenia y la anemia hemolítica microangiopática². El conteo de plaquetas es menor a 20.000/ul, pero otras pruebas como el

* Microbiólogo Químico Clínico, Especialista en Hematología Laboratorio Especializado de Hematología Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica.

** Microbióloga Química Clínica, Especialista en Química Clínica, Laboratorio Clínico, Hospital México, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica.

tiempo de protrombina (TP) y el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) permanecen normales. Se forman trombos plaquetarios en todas las arteriolas y capilares como consecuencia de la acumulación de multímeros de gran tamaño del factor de von Willebrand (FvW). La etiología de esta patología es la deficiencia de la metaloproteinasa ADAMTS 13¹⁰. El factor de von Willebrand es sintetizado, almacenado y secretado por las células endoteliales. También por los megacariocitos. Este es escindido por la proteasa ADAMTS 13, previniendo la agregación de las plaquetas. La PTT se produce cuando hay una deficiencia de la enzima, sea esta de origen congénito o el resultado de la formación de anticuerpos contra la misma. La enzima ADAMTS 13 es responsable de la escisión (tirosina 842-metionina 843) de los multímeros de FvW en fragmentos pequeños. Comparados con fragmentos pequeños de FvW, los multímeros grandes tienen mayores sitios de unión para las plaquetas⁸. La fragmentación eritrocitaria, fundamental en el diagnóstico, está representada en el frotis de sangre periférica por la presencia de esquizocitos. Estos últimos se forman por fuerzas de cizallamiento cuando los eritrocitos pasan forzadamente a través de los trombos. Los pacientes

experimentan anemia severa por hemólisis y trombocitopenia por atrapamiento de las plaquetas, ambos fenómenos en la microvasculatura. Se observa aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL) por la lisis de eritrocitos, hiperbilirrubinemia, disminución de haptoglobinas y hemoglobinuria. Un dato que siempre llama la atención del clínico es la presencia de algún déficit neurológico como los problemas visuales, las parestesias o la cefalea⁶. Básicamente existen dos causas de deficiencia de ADAMTS 13: anticuerpos (inhibidores) contra la enzima o mutaciones que disminuyen su funcionalidad y/o cantidad. La deficiencia congénita de ADAMTS 13 es la responsable de la mayoría de los casos de PTT familiar, condición en la que la trombocitopenia y la anemia usualmente están presentes al nacimiento, pero en la que hay variabilidad en la expresión y algunos casos se pueden manifestar a edades más tardías y hasta podrían pasar desapercibidos⁵. El diagnóstico siempre ha sido difícil y la condición del paciente empeora rápidamente. Los tres pilares que sugieren el diagnóstico son: trombocitopenia, esquizocitos en el frotis de sangre periférica, trastornos neurológicos fluctuante; todos los anteriores a veces de inicio insidioso (7).

Las entidades que más se le parecen son el síndrome urémico hemolítico (SUH), la púrpura trombocitopénica inmune (PTI) y el síndrome de Hellp¹. Sin embargo, el laboratorio clínico puede simplificar la tarea del diagnóstico diferencial midiendo la actividad de la enzima en el plasma del paciente. Aún más, una vez que se determina la actividad disminuida de la enzima, también se puede medir la presencia de inhibidores, con lo cual se puede establecer si se trata de un trastorno autoinmune (adquirido o secundario) o una deficiencia constitucional (trastorno primario)⁹. El tratamiento en los casos autoinmunes, que son la mayoría, consiste en el recambio plasmático seriado y los corticosteroides. Se conoce como caso refractario de PTT aquel que presenta respuesta incompleta o lenta a los corticosteroides y al recambio plasmático, es decir persistencia de trombocitopenia, DHL elevada y de síntomas clínicos al cabo de una semana, a pesar del tratamiento. Estos casos se tratan aumentando la dosis de esteroides y pasando de recambios plasmáticos diarios a cada 12 horas. Recientemente se ha adoptado el Rituximab (anti CD20 que deprime las células B) como agente de elección en la enfermedad refractaria⁷. Actualmente sobreviven más del 80% de los pacientes, pero el

diagnóstico oportuno y preciso hace la diferencia³.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 27 años, vecina de Heredia, soltera, odontóloga de profesión. En el momento de iniciarse los síntomas se encuentra en la semana 26 de embarazo, siendo de grupo O Rh negativo y presenta un coombs indirecto negativo. Con los siguientes antecedentes patológicos: crisis de migraña desde los 15 años, de rinitis alérgica desde la niñez, asintomática fuera de crisis. Afirma padecer de gastritis y colitis. Con los siguientes antecedentes familiares: cadiopatía en abuelo y padre. HTA en madre y padre. Una hermana con intolerancia a carbohidratos (prediabetes). Niega cáncer.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

En la semana 26 de su embarazo inicia un cuadro de dolor abdominal epigástrico, tipo ardoroso, con vómitos. Consulta con su médico privado que le recomienda antiácidos de acción local. No hay mejoría por lo que se presenta al servicio de emergencias del Hospital de Heredia, donde no recibe cambio de terapéutica, continuando con síntomas. Decide entonces

acudir al Hospital de Alajuela, donde se detecta cuadro de hipertensión arterial y se interna para observación y estudios. Es externada sin tratamiento para la hipertensión ya que esta ha sido en picos y no de manera constante. En este internamiento se inicia tratamiento para maduración pulmonar del producto. En los exámenes practicados hay un hemograma con trombocitopenia leve, que no se investiga más. Pocas horas después la paciente regresa porque continúa con dolor abdominal y es nuevamente internada porque continúa hipertensa. En los exámenes de laboratorio se encuentra trombocitopenia (49000/ul), elevación de transaminasas (AST 64, ALT 94), función renal normal. El 24/06/13 se realizó cesárea tipo Kerr, con producto vivo femenino, Rh positivo. Se colocan drenos de Jackson Pratt y de Penrose suprafacial. Se realiza interconsulta con médico internista que sugiere la administración de esteroides por sospecha de PTI. Al 26/06/13 se observa una evolución tórpida, con mayor trombocitopenia y presencia de sangrado por drenos. Como no hubo respuesta a esteroides se indica gammaglobulina 30 g IV por día por 5 días. El día 27/06/13 se agrega a la terapéutica solumedrol IV 62.5 mg tid. Presenta plaquetas en 19000/ul, Hb 7.9 g/dl, Hto 22%, pruebas

de coagulación normal. Se indica transfusión de una unidad GRE y un pool de plaquetas. Se indica Rhesuman. Se hace interconsulta telefónica con hematología del hospital México, se recomienda suspensión de solumedrol y se inicia altas dosis de dexametasona 40 mg/día IV. Ese mismo día en la noche tiene presión 181/112, por lo que se indica 5 mg IV hidralazina, amlodipina VO 10 mg. Se suspende metronidazol. Se indica clonazepam 2 mg porque se considera que la ansiedad está contribuyendo a la hipertensión. Además, se sugiere que HTA puede ser debida a dosis de esteroides. El 28/06/13 la TA está en 141/92, plaquetas 32000/ul, Hb 9.4 g/dl, Hto 27%, leucocitos 25200/ul, coagulación normal, LDH 1167 U/L, bilirrubina total 2.2 mg/dl, bilirrubina indirecta 1.9 mg/dl. En el transcurso del mismo día, en examen control las plaquetas han bajado a 18000/ul, y la hemoglobina está en 8.9 g/dl. La paciente se traslada urgente a UTI Hospital México el 28 de junio del 2013. Se le coloca catéter doble lumen en región inguinal derecha guiado por US. El examen físico presentó TA 146/95, SO2 98%, FC 67. Está eupneica, respirando aire ambiente, colaboradora, tranquila. No hay datos de púrpura en piel. Abdomen con peristalsis, blando, depresible. Herida de cesárea limpia, dreno derecho con material

seroso escaso. Moviliza cuatro miembros, pulsos normales, buen llenado capilar. Los laboratorios al ingreso son los siguientes: glicemia 91 mg/dl, creatinina 0.79 mg/dl, nitrógeno ureico 18 mg/dl, sodio 138 mmol/L, potasio 2.98 mmol/L, cloruros 105 mmol/L, calcio 7.6 mg/dl, deshidrogenasa láctica 1650 U/L, TGO 77 U/L, TGP 39 U/L, fosfatasa alcalina 102 U/L, bilirrubina total 2.9 mg/dl, bilirrubina indirecta 2.3 mg/dl, bilirrubina directa 0.6 mg/dl, GGT 20 U/L, hemoglobina 9.8 g/dl, hematocrito 28%, plaquetas 12000/ul, leucocitos 27700/ul, neutrófilos 63%, linfocitos 13%, bandas 8%, metamielocitos 4%, mielocitos 8%, eosinófilos 2%, monocitos 2%, eritroblastos 8. reticulocitos 7.2%, IRF 29.7. El frotis sanguíneo presenta anisocitosis ++ dada por microcitos +, macrocitos ++ y esferocitos ++; basofilia difusa ++, plaquetas bajas +++; poiquilocitosis ++ dada por queratocitos ++ y esquizocitos ++. TP 96%, TPT 20.9 s, dímero D 30.03 mg/L, general de orina con hematuria 20 eritrocitos/campo 40D. Actividad de ADAMTS 13 < 0.5% con inhibidores de ADAMTS 13 positivos. Se decide tratar con plasmaféresis utilizando plasma fresco. En la primera sesión hace exantema cutáneo, por hipersensibilidad tipo I. Se le indica clorfeniramina y las siguientes sesiones se hacen

con albúmina. Hay mejoría clínica y de los datos de laboratorio en las siguientes 3 semanas. La paciente tuvo dos meses de internamiento en el Hospital México, recibe un total de 41 sesiones de plasmaféresis, un tratamiento con ciclofosfamida/ vincristina, dos dosis de rituximab y solumediol 250 mg al día intravenoso. Durante su evolución a la paciente se le realizaron las aféresis continuas hasta bajar la frecuencia de estas a una cada 48 horas en las últimas dos semanas de su internamiento hasta llegar a tener recuentos plaquetarios mayores a 300000 plaquetas por mm³. En el momento de su egreso se encuentra hemodinámicamente estable sin datos de ortostatismo, tolerando la vía oral y con los

siguientes datos de laboratorio: hemoglobina en 11g, hematocrito 32, 8%, plaquetas en 331000/mm³, leucocitos 8200 / mm³ fibrinógeno 2.61mg/dL, LDL 142 IU/L.

DISCUSIÓN

La PTT es un trastorno que se comporta como una emergencia médica aunque el inicio suele ser insidioso a lo largo de varios días. En el caso de esta paciente puede verse que tuvo varias consultas sin que fuera claro un diagnóstico. Incluso una vez internada y después de haber concebido seguía sin un diagnóstico preciso. El síndrome de HELLP era una posibilidad puesto que presento hipertensión arterial,

Cuadro N° 1
Evolución en los valores de laboratorio de la paciente

Fecha	# sesiones de plasmaféresis	Plaquetas/ uL	LDL IU/L
1/7/2013	*	10,000	694
2/7/2013	*	10,000	759
3/7/2013	*	6,000	984
4/7/2013	Sesión #1	9,000	421
6/7/2013	Sesión #2	27,000	694
3/8/2013	Sesión #20	122,000	139
11/8/2013	Sesión #30	308,000	196
27/8/2013	**	302,000	126

*No se realiza plasmaferesis

**Paciente en consulta externa

Fuente: Expediente clínico de la paciente

transaminasas elevadas, así como plaquetas bajas. Otra patología de la que se sospecho fue en un a PTI. En esta paciente presentaba como factores de riesgo el ser del sexo femenino, el estar cercana a la tercera década (edad en la que se manifiestan con mayor frecuencia los trastornos autoinmunes) y el estar embarazada. Sin embargo es del todo impredecible saber quién llegará a padecer una PTT. En cuanto a los tres pilares que utilizan los clínicos más frecuentemente para el diagnóstico de la PTT, en este caso particular la paciente presentaba trombocitopenia y fragmentación eritrocitaria. Nunca se documentó déficit neurológico. No se encuentra relación entre el dolor epigástrico, la hipertensión arterial y el cuadro de fondo, sin embargo esto síntomas fueron los que provocaron que la paciente se acercara a los servicios de salud. Hasta las 26 semanas el embarazo había transcurrido en forma normal. Esta paciente se comportó como un caso refractario, que no es lo usual, ya que regularmente los pacientes responden rápidamente a la plasmaféresis y a los corticosteroides. En este caso se necesito de 41 sesiones de plasmaféresis y finalmente incluso de Rituximab para que alcanzar la mejoría. El diagnóstico diferencial de la PTT con las patologías antes mencionadas (SUH, PTI y HELLP) es muy importante para

el adecuado tratamiento. En este punto toma mucha importancia el poder determinar la actividad de ADAMTS 13, esto porque si la actividad de dicha enzima es baja prácticamente es diagnóstico. Aunado a esto es posible determinar los inhibidores de ADAMTS 13 para deducir si la deficiencia es de origen congénito o inmunológico. Este es el primer caso en que ambas determinaciones han sido utilizadas en el diagnóstico de una PTT en Costa Rica.

CONCLUSIONES

- El diagnóstico diferencial pronto y preciso de la PTT con SUH, PTI y HELLP, es sumamente importante ya que permite establecer el adecuado tratamiento. Todas las condiciones anteriores son urgencias médicas que ponen en riesgo la vida.
- La actividad depleta de la enzima ADAMTS 13 es diagnóstica de PTT.
- La presencia de inhibidores de ADAMTS 13 permite diferenciar entre casos congénitos y adquiridos de PTT. Dado que los casos adquiridos se tratan con inmunosupresores y plasmaféresis no tiene sentido utilizar esta terapéutica si el caso no lo amerita.
- A pesar de que la incidencia de

esta patología es muy baja, es necesario que los laboratorios cuenten con las pruebas anteriormente mencionadas o al menos un laboratorio de referencia que las realice y que la respuesta sea rápida.

- Sigue siendo muy importante en esta patología, la revisión minuciosa del frotis sanguíneo para la búsqueda de esquizocitos, que junto con los otros datos de hemólisis y la trombocitopenia son altamente sugestivos para el diagnóstico de PTT.

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Es una patología de inicio agudo e impredecible. Es más frecuente en mujeres en la tercera y cuarta décadas, pudiendo suceder en el postparto. El diagnóstico siempre ha sido difícil y la condición del paciente empeora rápidamente. El laboratorio clínico puede simplificar la tarea del diagnóstico diferencial midiendo la actividad de la enzima ADAMTS 13 en el plasma del paciente. Aún más, una vez que se determina la actividad disminuida de la enzima, también se puede medir la presencia de inhibidores, con lo cual se puede establecer si se trata de un trastorno autoinmune. En el presente artículo se presenta el primer caso clínico reportado en

Costa Rica donde se demuestra la presencia de inhibidores para la enzima ADAMTS 13 y su consecuente evolución clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bianchi V, Robles R, Alberio L, et al. VonWillebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 100: 710-713, 2002
2. Chadi S, Rabin N, Suchita M et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood Disorders and Transfusion* 2012; 2-5
3. Cielsa, Betty. Hematología en la Práctica, pag: 250-253. Editorial Amolca, Caracas. 2014
4. Ezra Y, Rose M, Eldor H. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenia purpura during pregnancy: A Clinical study of 16 pregnancies. *American Journal of Haematology* 51: 1-6, 1996.
5. Levy GC, Nicolas WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family causing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 413: 488-494, 2001
6. Olaya V, Montoya J, Benjumea A, et al. Púrpura trombocitopénica trombótica Descripción del diagnóstico y manejo de una entidad poco frecuente y de alta mortalidad. *Acta Médica Colombiana* 37(4): 201-206, 2012.
7. Scully M, Beverley J, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic Microangiopathies. *British Journal of Haematology* 2012
8. Thachil J. Trombotic Thrombocytopenic Purpura. The Intensive Care Society. *Journal of Intensive Care Society* 12(3): 215-220, 2011.
9. Tsai Han-Mou. Advances in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Journal of American Society of Nefrology* 14: 1072-81, 2003.
10. Zheng X, Chung D, Tekayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS 13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocitopenic purpura. *Journal of Biology and Chemistry* 270: 41059-63, 2001.