

Púrpura trombótica trombocitopénica. Presentación de casos y discusión

José Domingo Torres Hernández, MD*
Luis Guillermo Toro, MD*

Resumen

Se describen dos casos de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el primero con una respuesta excelente a la terapia y el segundo con desenlace fatal debido a la escasez de plasma del grupo AB a pesar de la sospecha y la institución temprana del manejo. La PTT es una entidad con alta mortalidad si no se sospecha con rapidez y se instaura un tratamiento efectivo. La asociación de anemia y trombocitopenia en ausencia de leucopenia, debe alertar al clínico; si se confirma anemia hemolítica microangiopática más trombocitopenia es un argumento suficiente para iniciar plasmaféresis diaria en presencia o no de síntomas neurológicos, renales o fiebre, ya que en todos los pacientes podría no encontrarse la péntada clásica completa de la PTT. El intercambio plasmático con plasma fresco congelado o plasma sobrenadante de crioprecipitado puede ser salvador de la vida en estos pacientes. En la tercera parte de casos, siguen un curso crónico o refractario y se puede emplear inmunosupresión con rituximab o ciclosporina. La esplenectomía es otra alternativa para considerar en los pacientes que no responden a la plasmaféresis. [Torres JD, Toro LG. Púrpura trombótica trombocitopénica. Presentación de casos y discusión. MedUNAB 2008; 11:176-184].

Palabras clave: Púrpura trombótica trombocitopénica, Trombocitopenia, Trombosis, Plasmaféresis.

Caso 1. Mujer de 35 años de edad, 1 hijo, empleada de un almacén de cadena de Medellín, con historia de viaje dos meses atrás a Valledupar y Santa Marta. Es remitida el día 20 de febrero de 2005 por un cuadro de 15 días de evolución de fiebre, escalofrío, cefalea, vómito, ictericia y coluria. Al ingreso se encuentra confusa, sin que pueda responder al interrogatorio; no hay evidencia de focalización neurológica. Se observa pálida e icterica, con petequias generalizadas y equimosis; no se encuentra adenomegalias ni esplenomegalia; el resto del examen clínico es normal. Los paraclínicos del ingreso mostraban

Summary

In this paper two thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) are presented; first one had excellent response but second one died because had lack of AB plasma to treatment. TTP is high mortality disorder if it not suspected and do a effective treatment. Anemia associated with thrombocytopenia without leucopenia must alert physicians; if microangiopathic hemolytic anemia plus thrombocytopenia are detected, this is reason to start daily plasmapheresis in presence or nor of neurological or renal symptoms or high temperature because there are patients without all TTP manifestations. Plasma exchange saves TTP patients life; one over three patients follow a chronic or refractive course, and immunosuppressive therapy with rituximab or cyclosporine are an option. [Torres JD, Toro LG. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Cases report and review. MedUNAB 2008; 11:176-184].

Key words: Thrombotic thrombocytopenic purpura, Thrombocytopenia, Thrombosis, Plasmapheresis.

hemograma: Hb 8.9 g/dL, hematocrito 27.2%, volumen corpuscular medio 98 fL, reticulocitos corregidos 11%; 9,300 leucocitos/mm³, 72% neutrófilos, 25% linfocitos, 3% monocitos; 7,000 plaquetas/mm³; transaminasas y fosfatasas alcalinas normales; bilirrubina total de 2.69 mg/dL, bilirrubina indirecta 1.4 mg/dL; TP y TPT normal; creatinemia 1.4 mg/dL; deshidrogenasa láctica (DHL) 1,174 U/L; Coombs directo negativo; antígeno de superficie de hepatitis B, IgM de hepatitis A y anticuerpos anti-virus hepatitis C negativos; anticuerpos anti-nucleares. negativos.

* Sección de Hematología, Grupo de Investigación en Trombosis, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Torres, Calle 38A # 80-53, apartamento 405, Medellín, Colombia. E-mail: jdtorres1@gmail.com

Artículo recibido: julio 2 de 2008; aceptado: julio 14 de 2008.

Valorada por medicina interna sugiere malaria cerebral o lupus eritematoso sistémico con compromiso del sistema nervioso central; no se encuentran hemoparásitos, por lo cual se inicia hidrocortisona a dosis altas. También se piensa, por el antecedente epidemiológico, en leptospirosis, razón por la cual se le inicia penicilina cristalina. Otras posibilidades diagnósticas planteadas fueron fiebre amarilla y dengue. Debido a la anemia y la trombocitopenia severa es transfundida con dos unidades de glóbulos rojos (GRE) y cuatro unidades de plaquetas. Se ordenan tomografía axial computadorizada (TAC) y evaluación por neurocirugía.

Dos días después mejora el estado de conciencia pero el interrogatorio no aporta elementos nuevos. El 26 de febrero es transfundida de nuevo con dos unidades de GRE y seis unidades de plaquetas; se empieza ceftriaxona y después vuelve a alterarse el estado de conciencia hasta el estupor, presenta cuatro episodios de convulsiones tónico-clónicas generalizadas; persiste la ictericia y presenta hematemesis y melenas. El TAC de cráneo muestra hemorragia intraparenquimatosa parieto-occipital izquierda. Al día siguiente se cambia hidrocortisona por bolos de metilprednisolona; es trasladada a la unidad de cuidados intensivos y conectada a ventilador, se suspende penicilina cristalina y continúa con ceftriaxona; se agrega clindamicina por sospecha de broncoaspiración. Se inicia infusión de difenilhidantoína. Nuevamente se transfunden GRE y plaquetas.

Se revisa el extendido de sangre periférica y con base en él se establece un diagnóstico. Se ordena catéter venoso central, se inicia plasmaféresis y se suspende transfusión de plaquetas. De forma paulatina se ve incremento en el recuento de plaquetas, se controla la actividad hemolítica y se normaliza el nivel de DHL (figura 1). La paciente recupera el estado de conciencia pero inicialmente queda con hemiparesia derecha que luego mejora *ad-integrum*.

Caso 2. Paciente masculino de 32 años, natural y residente en Medellín, soltero, 2 hijos, auxiliar de enfermería. Ingresa por cuadro de 15 días de evolución de fiebre alta, cefalea y malestar general. Desde hace 7 días presenta ictericia generalizada, alteración del estado neurológico y, en las últimas 24 horas, tres episodios convulsivos tónico-clónicos generalizados. Al ingreso se encontraba somnoliento, desorientado, icterico, con petequias generalizadas. Presión arterial de 80/40 mm Hg, frecuencia cardíaca en 72 lpm, respiratoria de 20 rpm, afebril. Se hospitaliza con diagnóstico de hepatitis en estudio y encefalopatía hepática. Los paraclínicos muestran hemograma con 10,300 leucocitos/mm³, 68.8% neutrófilos, 22.3% linfocitos, 8.5% monocitos, 0.3% eosinófilos; hemoglobina de 6.1 gr/dL y hematocrito de 17.1%; volumen corpuscular medio de 90.3 fL, concentración media de la hemoglobina corpuscular de 32.1 g/dL y 18,000 plaquetas/mm³; bilirrubina total de 8.4 mg/dL, con directa de 1.8 mg/dL; fosfatasas alcalinas 76 U/L, AST 183 U/L, ALT 97 U/L y GGT 60 U/L; albúmina sérica de 4.5

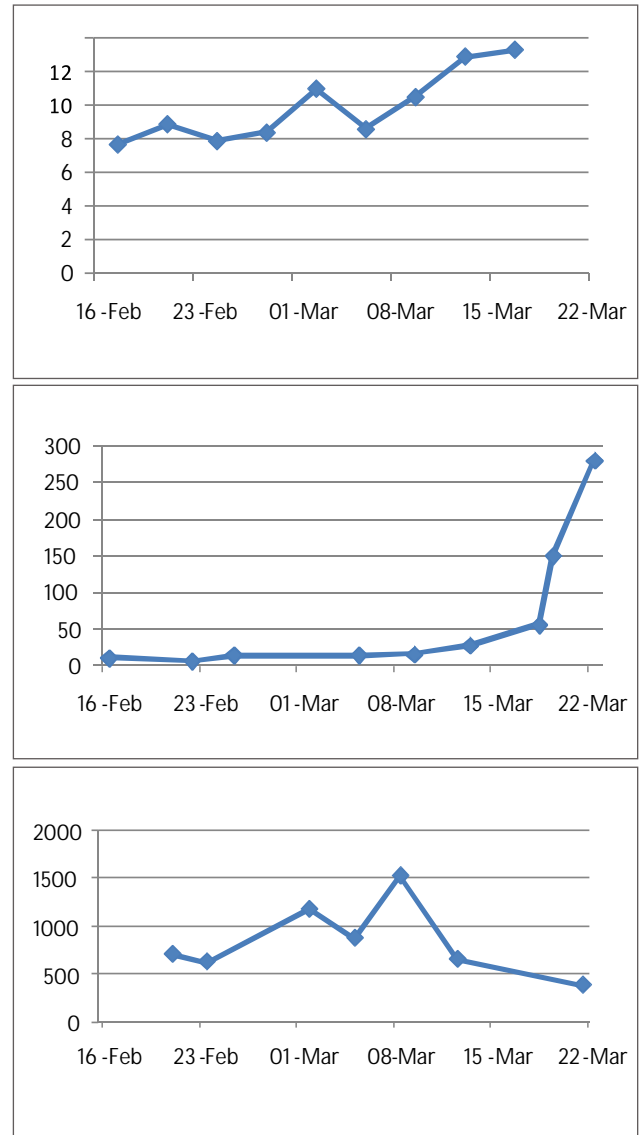


Figura 1. Evolución de los valores de hemoglobina (gr/dL -panel superior-), plaquetas (por mm³ -panel intermedio-) y deshidrogenasa láctica (U/L -panel inferior-) de la paciente 1.

g/L y proteínas totales de 6.5 g/L; DHL 3,518 U/L; TP 12.2 segundos, TPT 29.2 segundos, fibrinógeno 573 mg/dL, dímero D 2.6 mg/mL; creatinemia 1.4 mg/dL y BUN 30 mg/dL; anticuerpos IgM contra hepatitis A no reactivo, antígeno de superficie de la hepatitis B negativo, anticuerpos IgG core contra hepatitis B negativo; Coombs directo negativo; en el extendido de sangre periférica se aprecian esquistocitos abundantes; la ecografía abdominal muestra que el hígado es de tamaño y ecogenicidad normal pero el bazo no fue evaluado; el TAC de cráneo simple es normal, sin áreas de isquemia o zonas de hemorragia.

El paciente es valorado por hematología, se plantea la posibilidad de de la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), se ordena traslado a UCI y se inicia manejo con plasmaféresis. Es difícil la consecución de plasma, ya que

el paciente es de sangre tipo AB; solo se cuenta con siete unidades de PFC de este tipo en la ciudad, con las cuales se realiza la primera plasmaféresis. Los tres siguientes recambios se realizan con solución salina y albúmina; se inician esteroides. El paciente presenta deterioro de su estado general, continua con episodio convulsivos, presenta hemorragia del tracto digestivo inferior y caída de la hemoglobina a 4.8 g/dL y de las plaquetas ($3,000/\text{mm}^3$), por lo cual se decide transfundir con seis unidades de plaquetas y tres de glóbulos rojos. Se convoca para donación de sangre y se logra obtener PFC del mismo grupo sanguíneo para nuevo recambio, pero el paciente continúa en malas condiciones generales, presenta rectorragia franca, con soporte vasopresor y ventilatorio; luego hace un episodio de bradicardia, asistolia, y a pesar de reanimación cardiopulmonar por 20 minutos, fallece.

Historia e incidencia

La historia de la PTT es reciente, Moschowitz en 1924¹ realizó la primera descripción clínica en una mujer de 16 años con un cuadro fulminante de fiebre, anemia hemolítica, sangrado, falla renal y alteración neurológica. La paciente falleció por un infarto cerebral y falla cardíaca. Su autopsia reveló trombos microvasculares hialinos diseminados en arterias y capilares, compuestos en su mayoría por plaquetas que constituyen la característica fisiopatológica de la PTT.^{2,3}

Moake y colaboradores en 1982 encontraron multímeros muy grandes del factor von Willebrand (FvW) en el plasma de cuatro pacientes con un curso crónico de PTT durante las remisiones⁴ y luego, tan solo en 1997, los trabajos de Furlan muestran la asociación entre los multímeros grandes del FvW y la actividad disminuida de la proteasa que fragmenta el FvW en los pacientes con PTT.⁵

Desde antes de la primera descripción de Moschowitz, arranca la historia del procedimiento con mayor impacto en el tratamiento de la PTT. Abel, Rowentree y Turner describen por primera vez en 1914 la técnica de la plasmaféresis o intercambio plasmático, que buscaba extraer del cuerpo sustancias perjudiciales para el organismo y desecharlas, pero regresando el resto del componente sanguíneo al paciente de una manera manual. Su aplicación fue bastante limitada debido a la ausencia en ese momento de la tecnología específica para separar componentes de la sangre; se requería aproximadamente de 5 horas, para extraer y procesar apenas 1 litro de sangre. En 1962 el primer informe exitoso es hecho por Solomon y Fathey del Instituto Nacional de Cáncer de Bethesda (Maryland) en 19 pacientes que padecían macroglobulinemia. Desde entonces la plasmaféresis ocupa un lugar importante en el tratamiento de varias enfermedades, entre ellas la PTT, pues con su introducción la sobrevivencia pasó de menos del 20% en los años sesentas a tasas mayores del 80% en los años 90.⁶⁻⁸

La incidencia de la PTT se estima en 3-7 por millón de personas/año. Aunque puede presentarse en cualquier época de la vida, su mayor incidencia se da entre 30-40 años de edad; las mujeres se ven afectadas el doble que los hombres. Hasta un 85% de los casos son idiopáticos y solo en el 15% se encuentra un factor relacionado identificable como enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico), exposición a medicamentos (ticlopidina), embarazo, infecciones (virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-, *Bartonella*), cáncer (carcinoma gástrico) o el trasplante alogénico de médula ósea. Existe también una forma familiar rara de esta enfermedad, con al menos 50 casos publicados en la literatura.⁹⁻¹¹

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es un cuadro clínico similar, de presentación en niños en quienes predomina la disfunción renal, pero a diferencia de la PTT que ocurre con mayor frecuencia en los adultos y en quienes predomina la disfunción neurológica, no responde a la plasmaféresis. Así mismo, la fisiopatología del SHU, que involucra infección intestinal por algunas cepas específicas de *E. coli*, difiere de la etiopatogénesis de la PTT.¹²

La PTT sigue uno de los siguientes tres cursos: aguda con recuperación completa o desenlace fatal, intermitente y recaídas crónicas.

Fisiopatología

El FvW es una proteína fundamental en el proceso de la agregación y la adhesión plaquetaria. Luego de su síntesis en el endotelio y en los megacariocitos, se libera a la circulación en forma de multímeros de alto peso molecular. Una metaloproteasa plasmática denominada ADAMTS13 (un acrónimo para *a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-like domains*), reduce a su tamaño

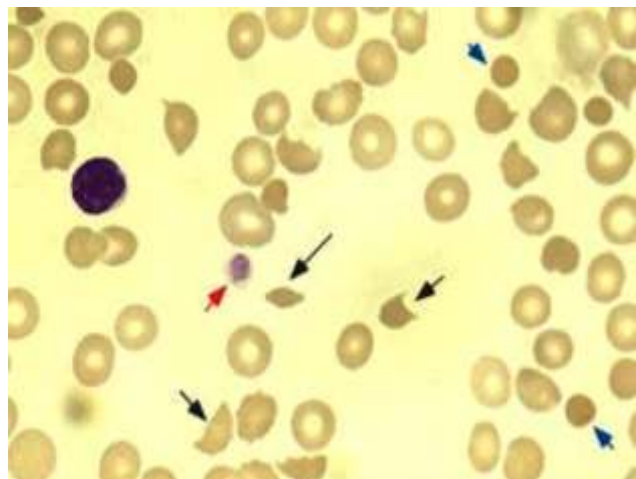


Figura 2. Extendido de sangre periférica de un paciente con PTT. Flechas negras: esquistocitos; flechas azules: microsferocitos; flecha roja: plaquetas (número reducido o ausente). Además hay policromatofilia

normal y funcional los multímeros grandes del FvW. El defecto básico de la PTT es la deficiencia severa (<5% de actividad) de esta enzima, bien sea congénita o adquirida. La consecuencia de este déficit es la persistencia de los multímeros grandes del FvW, los cuales tienen una capacidad aumentada para reaccionar con las plaquetas, producir agregación espontánea y causar trombos plaquetarios en la microcirculación. La obstrucción parcial de la microvasculatura induce la fragmentación de los eritrocitos a su paso por estos canales estrechos. Los eritrocitos fragmentados o esquistocitos se observan en el extendido de sangre periférica y son la marca de la anemia hemolítica microangiopática (figura 2).¹³

La inmunofluorescencia de los trombos revela que están compuestos por fibrina y plaquetas.¹⁴ Son frecuentes las áreas de hemorragia focal, adyacente al vaso involucrado, por lo que los puntos petequiales son la mejor área para la biopsia.

Otras posibles explicaciones para el desarrollo de la PTT son:

- Defecto en la síntesis de la prostaglandina I₂ (PGI₂): este es un inhibidor potente de la activación plaquetaria. Se informa que el plasma de los pacientes con PTT presenta una síntesis disminuida de PGI₂ en la pared vascular y también un aumento en su degradación.
- Fibrinólisis deprimida: la fibrinólisis está disminuida en el sitio de formación de microtrombos.¹⁵
- También existe disminución funcional del activador del plasminógeno tisular y de los valores de proteína C de la coagulación en el plasma de los pacientes con PTT.

Enzima ADAMTS13. La PTT es uno de los diagnósticos más difíciles para el hematólogo y el clínico en general debido a la rareza de la enfermedad y a la pobre especificidad de los signos, síntomas y hallazgos del laboratorio. Un problema práctico importante para el médico clínico es realizar la medición de la ADAMTS13 durante la PTT aguda, definir si esta ayuda a monitorizar la intensidad y duración de la plasmaféresis y predecir resultados a corto plazo. Por el momento, con el fin de diagnosticar PTT en la fase aguda de la enfermedad no es indispensable medir el ADAMTS13 y encontrar niveles plasmáticos muy bajos o no detectables. Después de descartar otras microangiopatías trombóticas, los pacientes que presenten normal o moderadamente reducida ADAMTS13 pueden recibir el diagnóstico de PTT. La decisión de realizar plasmaféresis no depende de la disponibilidad de ADAMTS13 en tiempo real sino del diagnóstico clínico. Los pacientes que se presenten con actividad de la ADAMTS13 indetectable y anticuerpos anti-ADAMTS13 detectables durante el episodio agudo o durante la primera remisión, es más probable que experimenten otros episodios. Por lo tanto, la medición de la ADAMTS13 parece ser más útil como un índice de

recaída que como un índice de resultados a corto plazo (remisión y mortalidad), pero se requiere de estudios más grandes para confirmar estas observaciones.

La deficiencia de la ADAMTS13 se debe a defectos genéticos (2-3%) pero con mucha mayor frecuencia se origina por anticuerpos adquiridos anti-ADAMTS13 que neutralizan la actividad enzimática o aceleran la eliminación de la proteasa de la circulación. La prevalencia de la deficiencia de ADAMTS13 en pacientes con PTT varía entre el 13-100% dependiendo del estudio y de los criterios de inclusión. Los estudios que emplean criterios de inclusión menos estrictos tienen prevalencias mucho más altas.¹⁶

La actividad plasmática de la ADAMTS13 en adultos sanos fluctúa entre el 50-178% de lo normal. El nivel de actividad es a menudo más bajo de lo normal en pacientes con enfermedad hepática, cáncer diseminado y enfermedades inflamatorias y metabólicas crónicas, mujeres embarazadas y neonatos.^{17,18} Esto explica porqué su uso en la clínica está limitado por una baja especificidad con una sensibilidad aceptable. Es importante aclarar que en Colombia y en la mayoría de centros del mundo no disponemos de la prueba para determinar niveles de ADAMTS13 ni anticuerpos anti-ADAMTS13, por lo tanto debemos iniciar plasmaféresis ante la mera sospecha clínica.

Anticuerpos contra ADAMTS13. Los anticuerpos inhibidores de ADAMTS13 producen una profunda deficiencia en la proteasa en los pacientes con PTT autoinmune. Los inhibidores de ADAMTS13 se encuentran por lo general en títulos bajos (<10 U/ml), lo que sugiere que los anticuerpos podrían estar dirigidos contra otros blancos, pero tendrían reacción cruzada con ADAMTS13. Pueden aparecer en respuesta a un inóculo infeccioso, o a ciertas moléculas exógenas, por ejemplo se ha demostrado anticuerpos contra el ADAMTS13 en algunos pacientes luego de iniciada la ticlopidina, en esos casos la PTT se desarrolla 2-6 semanas después.¹⁹

La PTT puede ocurrir en pacientes con VIH. Antes de la introducción del tratamiento antirretroviral, el VIH estuvo presente en un porcentaje importante de los casos de PTT en los centros de referencia urbanos. En los años recientes, la prevalencia de la infección por VIH en pacientes con PTT ha declinado a menos del 10%.

Cuando se trata un paciente con plasmaféresis, el aumento del recuento plaquetario se acompaña de una disminución del título de inhibidores y un incremento de los niveles de actividad de la ADAMTS13. El nivel de la proteasa por lo general no se normaliza por completo, y los niveles de inhibidores de proteasa pueden permanecer detectables en los pacientes que son investigados durante la remisión clínica, lo que sugiere reacción inmune persistente contra la enzima ADAMTS13.

El otro mecanismo de deficiencia de la enzima es el genético, existen más de 40 mutaciones descritas en todos los grupos raciales. Al parecer no hay correlación entre el tipo de mutación y la severidad de esta forma de PTT hereditaria.

Diagnóstico

En ausencia de una prueba reina, el clínico debe apoyarse en los signos y síntomas de la enfermedad (tabla 1), pero la clave del diagnóstico de PTT la proporciona el laboratorio. La presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia (en ausencia de leucopenia) sin otra explicación alternativa sugiere el diagnóstico y nos autoriza para iniciar tratamiento. Después de que el diagnóstico de PTT es hecho se debe continuar la evolución del paciente pues en el registro de *Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Hemolytic Uremic Syndrome* (TTPHUS) se encontró que el 10% de los pacientes con un diagnóstico inicial de PTT tenían en realidad sepsis o un cáncer sistémico.²⁰

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la PTT

Criterios	Características
<i>Mayores</i>	
Trombocitopenia	A menudo fluctuante
Anemia hemolítica microangiopática	Evidencia de eritrocitos fragmentados en sangre periférica (esquistocitos)
Anemia y trombocitopenia sin otra explicación alternativa	Ausencia de leucopenia
<i>Menores</i>	
Alteración neurológica	Usualmente fluctuante
Disfunción renal	Puede asociarse a anuria
Fiebre	

Anemia hemolítica microangiopática. Se define como una hemólisis no inmune (anemia, reticulocitosis, DHL elevada, hiperbilirrubinemia indirecta, reducción de los

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la púrpura trombótica trombocitopénica

Patología	Síntomas en común	Síntomas diferenciales
Síndrome hemolítico urémico	Trombocitopenia, anemia hemolítica con esquistocitosis	Infecciones gastrointestinales: <i>E. coli</i> 0157:H7, disentería por shigella, colitis hemorrágica, elevación de la creatinina sérica
Síndrome HELLP	Anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia	Enzimas hepáticas elevadas
Preeclampsia	Trombocitopenia, proteinuria	Hipertensión, edema periférico, incremento del Dímero D y disminución de la antitrombina
Coagulación intravascular diseminada	Trombocitopenia	Aumento del Dímero D, TPT y TP alargados, consumo de antitrombina y fibrinógeno
Síndrome antifosfolípido catastrófico	Trombocitopenia	ANAs y anticuerpos antifosfolípidos positivos.
Síndrome de Evans	Trombocitopenia, anemia hemolítica	Coombs positivo, ausencia de síntomas isquémicos en órgano terminal aunque no necesariamente si el paciente tiene LES activo
Trombocitopenia inducida por heparina	Trombocitopenia	Trombosis en grandes venas y arterias, anticuerpos antiplaquetarios
Lupus eritematoso sistémico	Trombocitopenia, anemia hemolítica	Marcadores de autoinmunidad para LES, anemia hemolítica autoinmune, otros signos y síntomas de LES
Hipertensión maligna	Trombocitopenia	Cifras tensionales elevadas, papiledema y daño de órgano blanco
Esclerosis sistémica progresiva	Trombocitopenia	Generalmente historia de esclerosis sistémica, hipertensión, falla renal crónica y proteinuria
Microangiopatía trombótica asociada al trasplante	Trombocitopenia	Antecedente de trasplante

niveles de haptoglobina sérica y Coombs directo negativo), con prominente fragmentación de glóbulos rojos o esquistocitos (figura 2) observados en el extendido de sangre periférica. La fragmentación de glóbulos rojos puede ser tan extensa, que pudiera disminuir el volumen corpuscular medio e incrementar el conteo plaquetario de un modo ficticio. La concentración sérica de DHL es muy alta, lo cual refleja la hemólisis y el daño tisular debido a la isquemia; además, sirve para monitorizar la respuesta al tratamiento.²¹

Los esquistocitos se pueden encontrar también en pacientes con preeclampsia, sepsis, carcinomatosis diseminada, válvulas mecánicas cardíacas, hipertensión maligna y enfermedad renal. En estas patologías pueden representar entre el 0.2-0.3% del recuento total de células rojas. Algunos estudios sugieren que los recuentos de esquistocitos por encima de 1% se correlacionan con el diagnóstico de PTT.²²

Trombocitopenia. Suele ser severa (conteos plaquetarios $<20 \times 10^3/L$); sin embargo, las manifestaciones hemorrágicas se limitan en la mayor parte de los casos a síndrome púrpúrico. El sangrado activo no es común debido a la naturaleza trombótica de la lesión microvascular. Puede ser menos severa en los pacientes que se presentan con falla renal.

Fiebre. Poco frecuente, se encuentra en el 11-14% de los casos. La presencia de fiebre alta y escalofríos debería orientar hacia sepsis más que a PTT.

Síntomas neurológicos. Son frecuentes en la PTT, se pueden manifestar como confusión, cefalea generalizada, déficit motor focal, convulsiones, alteración visual e incluso coma. Estos síntomas pueden ser fluctuantes y desorientar el enfoque clínico si se evalúa el paciente en un momento de aparente mejoría. Un tercio de los pacientes no

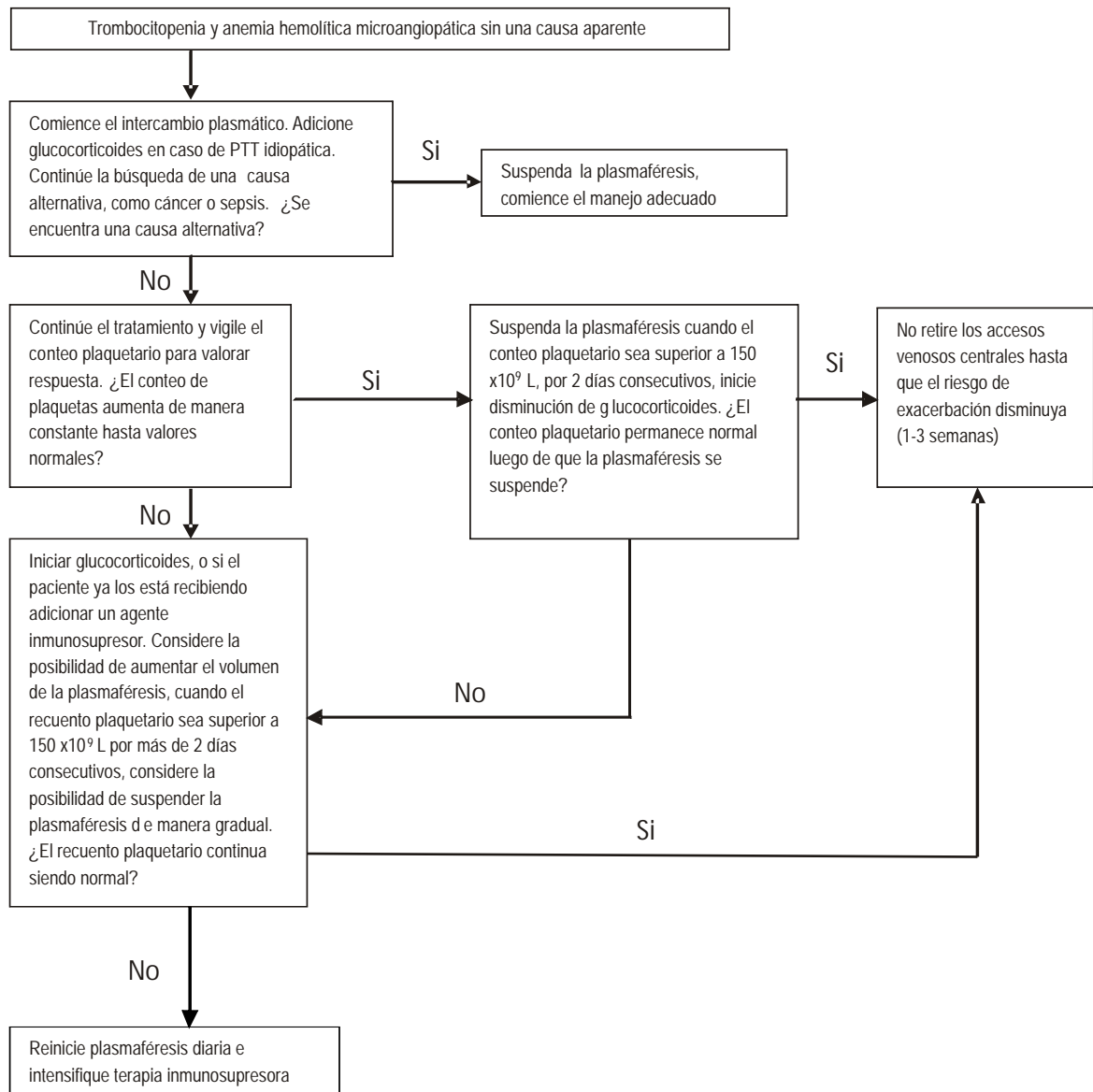


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la PTT

presentan alteraciones neurológicas al momento del diagnóstico.²³

Alteración renal. Por lo general se asocia con uroanálisis normal o solo con proteinuria leve.²⁴ Este tipo de disfunción renal es muy común y está presente en cerca del 88% de los pacientes. La hematuria microscópica, solo está presente en el 15% de los pacientes afectados; en casos severos se puede observar falla renal aguda. Estas manifestaciones varían de acuerdo a la obstrucción de los capilares a nivel intraglomerular.

Otras manifestaciones. Los trombos plaquetarios y la hemorragia en el tejido cardíaco pueden llevar a muerte súbita, arritmias, shock cardiogénico y falla cardíaca.²⁵ Aunque la alteración patológica microvascular a nivel de miocardio es extensa, los síntomas suelen ser leves. En el electrocardiograma pueden aparecer distintos tipos de bloqueo cardíaco o alteración inespecífica del ST-T. No es raro encontrar dolor abdominal por alteración de la microcirculación a nivel gastrointestinal. En la tabla 2 se pueden observar los principales diagnósticos diferenciales de esta entidad.

Tratamiento

Plasmaféresis o intercambio plasmático. Es el pilar del tratamiento en la PTT. Antes de su institución, la mortalidad ascendía al 90% pero con su uso ha caído a menos del 20%. El procedimiento se tolera por lo general bien pero pueden ocurrir complicaciones potenciales entre el 12% y el 40% (tabla 3). La infusión de plasma diario es una alternativa pero el intercambio plasmático es superior. Los objetivos de la plasmaféresis son la remoción de anticuerpos anti-ADAMTS13, de sustancias inflamatorias no específica y de complejos inmunes circulantes; igualmente se busca la reposición de la ADAMTS13.

La plasmaféresis se debe iniciar tan pronto como se sospecha la PTT ya que retrasos en el tratamiento aumentan la mortalidad.^{26, 27} Se recomienda comenzar con regímenes de intercambio plasmático diarios, según la severidad y la respuesta se podría intensificar a dos sesiones diarias de 1 a 1.5 volúmenes plasmáticos (40-60 mL/kg de peso corporal). Los tratamientos diarios deben continuar hasta la resolución

de la trombocitopenia y de las complicaciones neurológicas, la estabilización de la hemoglobina, y la normalización de la DHL, lo que indica la cesación del proceso hemolítico. No es infrecuente que la disfunción renal se corrija más adelante en el curso de la enfermedad.

La terapia de intercambio de plasma se debe continuar por 2 a 3 días después de la normalización del recuento de plaquetas y de la DHL. Las recaídas de la PTT ocurren en al menos la tercera parte de los pacientes, con más frecuencia entre la 1ª semana y el 1º mes después de la suspensión de la plasmaféresis. La duración de la plasmaféresis para lograr la remisión es variable, en un estudio se requirieron en promedio 15.8 sesiones (rango 3-36).²⁸ La reposición se debe realizar con PFC en lugar de albúmina pero el plasma sobrenadante de crioprecipitado también es eficaz o aún superior según algunos autores, pues este producto es pobre en FvW.^{8, 28, 29}

Como este procedimiento requiere un buen acceso venoso, que puede implicar la inserción de un catéter venoso central, se recomienda infundir PFC entre tanto, a una dosis inicial de 30 mL/kg el primer día seguido por 15 mL/kg/día. Este tratamiento debe realizarse en un centro que cuente con el recurso de plasmaféresis diaria.

Tratamiento coadyuvante

Esteroides. Son muy empleados en PTT, pero no hay estudios clínicos controlados que respalden su beneficio. Se han empleado en combinación con plasmaféresis. No hay consenso en la dosis, vía de administración y utilidad; sin embargo, dada la falta de datos en su contra, algunos recomiendan utilizar pulsos de metilprednisolona 1 g/día IV por tres días o prednisona 1-2 mg/kg de peso/día hasta que se obtenga la remisión.^{23, 28}

Agentes antiplaquetarios. El uso de la aspirina es controversial, pero se podría considerar en dosis bajas si el recuento de plaquetas es superior a $50 \times 10^9/L$.

Inmunoglobulina. Algunos ensayos clínicos investigaron el papel de la inmunoglobulina intravenosa en los pacientes con PTT, en especial los que no respondieron al intercambio de plasma. Los informes son poco concluyentes.

Tabla 3. Complicaciones de la plasmaféresis

Complicación	Condicionantes
Trastornos hemodinámicos	Según la cantidad de sangre extraída
Alcalosis metabólica	Relacionada con el aporte masivo de citrato
Hipocalcemia	Parestesias, calambres, tetania.
Exantemas	Por reacción alérgica
Infecciones	En sitio de inserción de catéter o sistémicas.
Edema pulmonar	Secundario a hipervolemia
Reacciones transfusionales al plasma	Fiebre, broncoespasmo, hipotensión, dolor torácico, arritmias cardíacas, TRALI

SopORTE. Se debe brindar medidas de apoyo, terapia de reemplazo renal en los casos necesarios y control de las convulsiones. La transfusión de glóbulos rojos se efectúa según la necesidad clínica. A pesar de la trombocitopenia severa, es importante evitar la transfusión de plaquetas si no hay un sangrado activo importante que lo amerite. Muchos informes indican que la transfusión de estas es seguida por deterioro clínico y a veces muerte rápida debido a la exacerbación de la trombosis en la microcirculación del sistema nervioso central, tal como se ha demostrado en los análisis post mortem. Todos los pacientes se deben suplementar con ácido fólico.

Terapia inmunosupresora. Algunos pacientes requieren un tratamiento adicional para lograr la remisión. Series pequeñas de casos han sugerido el uso de terapia inmunosupresora con rituximab, ciclofosfamida, vincristina y ciclosporina. No hay una guía para el uso de estos agentes en PTT.^{30,31}

Esplenectomía. Ha sido desarrollada no solo como un tratamiento primario en la PTT sino también como una segunda línea en pacientes que son refractarios al uso del PFC.^{31, 32} Debido a los resultados variables obtenidos en el pasado no es muy empleada en la actualidad; sin embargo, una publicación de tres pacientes que mostraron una remisión continua luego de la esplenectomía, asociado a un aumento de los niveles de la ADAMTS13 y la correspondiente caída de los inhibidores, sugiere que puede ser una ayuda importante en los casos graves recurrentes o crónicos.³³

Referencias

- Moschcowitz E. Acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of a terminal arterioles and capillaries: an undescribed disease. *Arch Intern Med* 1925; 36:89-93.
- Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. *Thromb Res* 1985; 38:469-79.
- Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:834-9.
- Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; 307: 1432-5.
- Furlan M, Robles R, Solenthaler M. Deficient activity of von Willebrand Factor cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997; 89:3097-103.
- Shepard KV, Bukowski RM. The treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with exchange transfusions, plasma infusions, and plasma exchange. *Semin Hematol* 1987; 24:178-3.
- Bell WR, Braine HG, Ness PM. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325(6):398-403.
- Rock G, Shumak KH, Sutton DM, Buskard NA, Nair R. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol* 1996; 94:383-6.
- Torok TJ, Holman RC, Chorba TL. Increasing mortality from thrombotic thrombocytopenic purpura in the United States - analysis of national mortality data, 1968-1991. *Am J Hematol* 1995; 50:84-90.
- Miller DP, Kaye JA, Shea K. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology* 2004; 15:208-15.
- Murrin RJA, Murray JA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: aetiology, pathophysiology and treatment. *Blood Rev* 2006; 20:51-60.
- Sadler JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a moving target. In: Berliner N, Linker C, Schiffer CA (ed). *Hematology* 2006. Washington, American Society of Hematology, 2006:415-20.
- Kwaan HC. Clinicopathologic features of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1987; 24:71-81.
- Feldman JD, Mardiney MR, Unanue ER. The vascular pathology of thrombotic thrombocytopenic purpura. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Lab Invest* 1966; 15:927-46.
- Laurence J, Mitra D, Steiner M. Plasma from patients with idiopathic and human immunodeficiency virus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura induces apoptosis in microvascular endothelial cells. *Blood* 1996; 87:3245-54.
- Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103:4043-9.
- Oleksowicz L, Bhagwati N, DeLeon-Fernandez M. Deficient activity of von Willebrand's factor-cleaving protease in patients with disseminated malignancies. *Cancer Res* 1999; 59:2244-50.
- Mannucci PM, Peyvandi F. TTP and ADAMTS13: when is testing appropriate? In: Gewirtz AM, Winter JM, Zuckerman K (ed). *Hematology* 2007. Washington, American Society of Hematology, 2007:121-6.
- Tsai H-M, Rice L, Sarode R, Chow TW, Moake JL. Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloprotease and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2000; 132:794-9.
- George JN, Vesely SK, Terrell DR. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome (TTP-HUS) Registry: a community perspective of patients with clinically diagnosed TTP-HUS. *Semin Hematol* 2004; 41:60-7.
- Cohen JA, Brecher ME, Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apheresis* 1998; 13:16-9.
- Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2004; 75:18-21.

23. George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006; 354:1927-35.
24. Remuzzi G. US and TTP: variable expression of a single entity. *Kidney Int* 1987; 32:292-308.
25. Ridolfi RL, Hutchins GM, Bell WR. The heart and cardiac conduction system in thrombotic thrombocytopenic purpura. A clinicopathologic study of 17 autopsied patients. *Ann Intern Med* 1979; 91:357-63.
26. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martinez A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995; 70:319-23.
27. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96:1223-9.
28. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003; 120:556-73.
29. Zeigler ZR, Shadduck RK, Gryn JF, Rintels PB, George JN, Besa EC, et al. Cryoprecipitate poor plasma does not improve early response in primary adult thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *J Clin Apheresis* 2001; 16:19-22.
30. George JN, Woodson RD, Kiss JE, Kojouri K, Vesely SK. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune-mediated disorders. *J Clin Apher* 2006; 21:49-56.
31. Gaddis TG, Guthrie THJ, Drew MJ, Salund M, Howe RB, Mittelman A. Treatment of plasma refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with protein A immunoabsorption. *Am J Hematol* 1997; 55:55-8.
32. Rowe JM, Francis CW, Cyran EM, Marder VJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura: recovery after splenectomy associated with persistence of abnormally large von Willebrand Factor multimers. *Am J Hematol* 1985; 20:161-8.
33. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand Factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the the haemolytic-uraemic syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340:1368.